

Procédé pour le diagnostic/pronostic du neuroblastome

La présente invention concerne un procédé pour le pronostic du neuroblastome.

- 5 Le neuroblastome est en fréquence la deuxième cause de tumeur solide chez l'enfant après les tumeurs cérébrales. Le neuroblastome est le plus fréquent des cancers de l'enfant avant cinq ans et représente environ 15 % des cancers avant cet âge.

Les neuroblastomes sont des tumeurs malignes développées à partir de neuroblastes nés de la crête neurale et migrant pour former les ganglions sympathiques et la médullo-surrénale
10 durant la période embryonnaire et fœtale.

Lorsqu'un premier examen clinique permet de suspecter un neuroblastome (boule, hématome, endroit douloureux, difficulté à bouger les membres, etc...), un bilan complet est réalisé afin de confirmer le diagnostic.

Généralement, ce bilan comprend :

- 15
- des examens par prélèvements (sang, urines),
 - différents examens radiologiques qui ont pour but de bien situer la tumeur, ses limites et sa taille (scintigraphie, échographie et/ou scanner et/ou IRM),
 - des examens au microscope de fragments de tumeurs afin de découvrir exactement de quel type de tumeur dont il s'agit.

- 20 A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement universel lorsqu'un neuroblastome est diagnostiqué, et un traitement spécifique doit être adapté en fonction de l'âge du patient. On distingue alors principalement les traitements loco-régionaux (chirurgie et radiothérapie) afin d'enlever ou détruire la tumeur directement à l'endroit où elle se trouve et les traitements généraux (chimiothérapie), qui agissent dans tout l'organisme du patient à la
25 fois sur la tumeur et mais aussi là où peuvent se trouver les métastases.

Le traitement du patient peut être adapté selon le pronostic du neuroblastome et la stratégie thérapeutique peut s'avérer très différente selon le stade et la caractérisation génétique des cellules tumorales. Ainsi, dans les formes localisées dont les cellules tumorales ne portent aucun caractère de mauvais pronostic, le traitement est essentiellement chirurgical alors que

dans les formes localisées dont les cellules tumorales sont de mauvais pronostic, le traitement doit être plus agressif, reposant sur la chimiothérapie et une radiothérapie locale. Il existe à l'heure actuelle différentes classifications du neuroblastome permettant de définir de la façon la plus précise possible des groupes pronostiques. Ces groupes permettent théoriquement de définir les indications thérapeutiques de façon adaptée au risque de la maladie. On peut citer notamment la classification de l'International Neuroblastoma Staging System (Brodeur et al. (1993) J. Clin. Oncol. 11, 1466-77), qui tient compte des données anatomiques actuellement reconnues comme ayant une valeur pronostique. Selon cette classification, on distingue les stades suivants :

- stade 1 : tumeur localisée totalement enlevée macroscopiquement ; ganglions homo et controlatéraux examinés et négatifs microscopiquement
- stade 2A : tumeur unilatérale enlevée incomplètement avec des ganglions homo et controlatéraux examinés et négatifs.
- stade 2B : tumeur unilatérale avec atteinte ganglionnaire homolatérale et non controlatérale.
- stade 3 : tumeur unilatérale non opérable montrant un dépassement de la ligne médiane ou tumeur unilatérale avec atteinte ganglionnaire controlatérale ou tumeur à cheval sur la ligne médiane avec extension bilatérale par infiltration ou par adénopathie.
- stade 4 : tumeur primitive s'accompagnant d'une dissémination à distance : ganglionnaire, osseuse, médullaire, hépatique.
- stade 4S : tumeur de stade local 1 ou 2 avec une dissémination limitée au foie, à la peau ou à la moëlle osseuse. Les stades 4S sont des enfants ayant un âge inférieur à 1 an.

Actuellement, le pronostic d'un neuroblastome peut être établi par l'étude de différents facteurs:

- 1) l'amplification de l'oncogène N-myc est considérée comme un outil de référence, et est utilisée par la plupart des oncologues pédiatriques pour définir, au moment du diagnostic, les malades qui doivent recevoir une chimiothérapie intensive suivie de

greffe de moelle (Seeger et al, N Engl J Med. 1985 ; 313(18):1111-6 ; Rubie et al J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):1171-82.).

- 2) il existerait également une corrélation entre le pronostic du neuroblastome et le rapport des catécholamines VMA (vanilmandelic acid) / HVA (homovanillic acid),
5 au moment du diagnostic. Dans les stades avancés, une excrétion urinaire élevée d'HVA et basse de VMA, voire normale, signerait un mauvais pronostic (Laug et al Pediatrics. 1978 ; 62(1):77-83).
- 3) l'augmentation de la ferritine sérique dans les neuroblastomes est également considérée comme un facteur de mauvais pronostic (Evans et al, Cancer. 1987 ;
10 59(11):1853-9).
- 4) le taux de LDH (lactate deshydrogénase) pourrait également être un facteur de pronostic indépendant et prédominant pour les stades localisés I à III chez l'enfant de plus d'un an, et de façon moins importante chez l'enfant de moins d'un an avec un stade IV (Berthold et al, Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994 ; 16(2):107-15).
- 15 Toutefois, la corrélation entre l'amplification de l'oncogène N-myc et le pronostic du neuroblastome n'est pas absolue (Maris & Matthay, J Clin Oncol, 1999, 17(7) : 2264-2279). De plus la LDH et la ferritine étant deux facteurs corrélés entre eux, la fiabilité de ces facteurs pour le pronostic du neuroblastome reste discutée (Berthold et al, 1992, Am J Pediatr Hamtol Oncol, 14(3) : 207-215). Enfin, l'utilisation du rapport VMA/HVA donne
20 une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour le pronostic du neuroblastome.

La présente invention se propose de résoudre l'ensemble des inconvénients de l'état de la technique en présentant un nouvel outil de pronostic du neuroblastome.

D'une manière surprenante, les inventeurs ont mis en évidence que le pronostic
25 d'un neuroblastome peut être déterminé par l'analyse de l'expression de gènes cibles sélectionnés parmi 37 gènes tel que présenté dans le tableau 1 ci après, qui sont exprimés différemment selon que le patient soit de bon ou de mauvais pronostic.

Tableau 1 - liste des 37 gènes cibles selon l'invention

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank
1	Flap structure-specific endonuclease 1 (FEN1)	NM_004111
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019
3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553
4	Collagen, type I, alpha 2 (COL1A2)	NM_000089
5	Nucleolin (NCL)	NM_005381
6	Interleukin enhancer binding factor 3, 90kDa (ILF3), transcript variant 2	NM_004516
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874, correspondant au gène codant l'adenylate cyclase 1 (brain)	AK055343 / NM_021116
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548
9	Likely ortholog of mouse tumor differentially expressed 1, like (TDE1L)	NM_020755
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831
11	v-myc myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived (avian)(MYCN)	NM_005378
12	Small nuclear ribonucleoprotein D2 polypeptide 16.5kDa (SNRPD2), transcript variant 1	NM_004597
13	MCM2 minichromosome maintenance deficient 2, mitotin (<i>S. cerevisiae</i>)	NM_004526
14	RuvB-like 2 (<i>E. coli</i>) (RUVBL2)	NM_006666
15	Immediate early protein ETR101	NM_004907
16	RNA binding protein S1, serine-rich domain (RNPS1), transcript variant 1	NM_006711
17	Ornithine decarboxylase 1 (ODC1)	NM_002539
18	Activity-regulated cytoskeleton-associated protein (ARC)	NM_015193
19	Secretogranin II (chromogranin C) (SCG2)	NM_003469
20	Structure specific recognition protein 1 (SSRP1)	NM_003146
21	Collagen, type VI, alpha 3 (COL6A3), transcript variant 1	NM_004369
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1 (SNRPB)	NM_003091
23	Acidic (leucine-rich) nuclear phosphoprotein 32 family, member B (ANP32B)	NM_006401
24	Non-POU domain containing, octamer-binding (NONO)	NM_007363
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304
26	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide E (SNRPE)	NM_003094
27	KIAA0436 mRNA, partial cds	AB007896
28	Fibrillarin (FBL)	NM_001436
29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271
30	MCM6 minichromosome maintenance deficient 6 (MIS5 homolog, <i>S. pombe</i>) (<i>S. cerevisiae</i>) (MCM6)	NM_005915
31	Polypyrimidine tract binding protein 1 (PTBP1), transcript variant 1	NM_002819
32	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A (SNRPA)	NM_004596
33	Creatine kinase, brain (CKB)	NM_001823
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3 (EPB41L3)	NM_012307
35	Hypothetical protein MGC3077	NM_024051
36	Tissue alpha-L-fucosidase 1 (FUCA 1)	NM_000147

37	Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)	NM_003118
----	--	-----------

Parmi ces gènes, on peut distinguer des gènes dont la fonction est connue mais qui n'ont jamais été mis en relation avec le neuroblastome (SEQ ID N°1 à 8 ; 12 à 16 ; 18 à 26 ; 28 ; 30 à 34 ; 36) ainsi que des gènes dont la fonction est inconnue (SEQ ID N°9 ; 10 ; 5 27 ; 29 ; 35). Il est bien entendu que si différentes isoformes de ces gènes existent, toutes les isoformes sont pertinentes pour la présente invention, et pas uniquement celles présentées dans le précédent tableau.

A cet effet, la présente invention concerne un procédé pour le pronostic du neuroblastome 10 chez un patient atteint du neuroblastome caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- a. on extrait du matériel biologique d'un échantillon biologique prélevé chez le patient,
- b. on met en contact le matériel biologique avec au moins un réactif spécifique 15 choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37, étant entendu que lorsque que le gène cible présente une séquence nucléique ayant l'une des SEQ ID N°11, 17 ou 37, on met en contact le matériel biologique avec au moins deux réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes 20 cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37,
- c. on détermine l'expression d'au moins un desdits gènes cibles, étant entendu que lorsque que le gène cible présente une séquence nucléique ayant l'une des SEQ ID N°11, 17 ou 37, on détermine l'expression d'au moins deux desdit 25 gènes cibles

Au sens de la présente invention, on entend par échantillon biologique, tout échantillon prélevé chez un patient, et susceptible de contenir un matériel biologique tel que défini ci après. Cet échantillon biologique peut être notamment un échantillon de sang, de sérum, de

salive, tissu, de tumeur, de moelle osseuse, de cellules circulantes du patient. On dispose de cet échantillon biologique par tout type de prélèvement connu de l'homme du métier. Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, l'échantillon biologique prélevé chez le patient est un échantillon tissulaire, préférentiellement un échantillon de tumeur ou de moelle osseuse.

Au sens de la présente invention, on entend par matériel biologique, tout matériel permettant de détecter l'expression d'un gène cible. Le matériel biologique peut comprendre notamment des protéines, ou des acides nucléiques tels que notamment les acides desoxyribonucléiques (ADN) ou les acides ribonucléiques (ARN). L'acide nucléique peut être notamment un ARN (acide ribonucléique). Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, le matériel biologique comprend des acides nucléiques, préférentiellement, des ARN, et encore plus préférentiellement des ARN totaux. Les ARN totaux comprennent les ARN de transfert, les ARN messagers (ARNm), tel que les ARNm transcrit du gène cible, mais également transcrit de tout autre gène et les ARN ribosomiaux. Ce matériel biologique comprend du matériel spécifique d'un gène cible, tel que notamment les ARNm transcrits du gène cible ou les protéines issues de ces ARNm mais peut comprendre également du matériel non spécifique d'un gène cible, tel que notamment les ARNm transcrits d'un gène autre que le gène cible, les ARNt, les ARNr issus d'autres gènes que le gène cible.

Lors de l'étape a) du procédé selon l'invention, on extraie le matériel biologique de l'échantillon biologique par tous les protocoles d'extraction et de purification d'acides nucléiques bien connus de l'homme du métier.

A titre indicatif, l'extraction d'acides nucléique peut être réalisée par :

- une étape de lyse des cellules présentes dans l'échantillon biologique, afin de libérer les acides nucléiques contenus dans les cellules du patient. A titre d'exemple, on peut utiliser les méthodes de lyse telles que décrites dans les demandes de brevet:
 - WO 00/05338 sur la lyse mixte magnétique et mécanique,
 - WO 99/53304 sur la lyse électrique,
 - WO 99/15321 sur la lyse mécanique.

L'homme du métier pourra utiliser d'autres méthodes de lyse bien connues, telles que les chocs thermiques ou osmotiques ou les lyses chimiques par des agents chaotropiques tels que les sels de guanidium (US 5,234,809).

- une étape de purification, permettant la séparation entre les acides nucléiques et les autres constituants cellulaires relargués dans l'étape de lyse. Cette étape permet généralement de concentrer les acides nucléiques, et peut être adapté à la purification d'ADN ou d'ARN. A titre d'exemple, on peut utiliser des particules magnétiques éventuellement revêtues d'oligonucléotides, par adsorption ou covalence (voir à ce sujet les brevets US 4,672,040 et US 5,750,338), et ainsi purifier les acides nucléiques qui se sont fixés sur ces particules magnétiques, par une étape de lavage. Cette étape de purification des acides nucléiques est particulièrement intéressante si l'on souhaite amplifier ultérieurement lesdits acides nucléiques. Un mode de réalisation particulièrement intéressant de ces particules magnétiques est décrit dans les demandes de brevet: WO-A-97/45202 et WO-A-99/35500. Un autre exemple intéressant de méthode de purification des acides nucléiques est l'utilisation de silice soit sous forme de colonne, soit sous forme de particules inertes (Boom R. et al., J. Clin. Microbiol., 1990, n°28(3), p. 495-503) ou magnétiques (Merck: MagPrep® Silica, Promega: MagneSil™ Paramagnetic particles). D'autres méthodes très répandues reposent sur des résines échangeuses d'ions en colonne ou en format particulière paramagnétique (Whatman: DEAE-Magarose) (Levison PR et al., J. Chromatography, 1998, p. 337-344). Une autre méthode très pertinente mais non exclusive pour l'invention est celle de l'adsorption sur support d'oxyde métallique (société Xtrana: matrice Xtra-Bind™).

Lorsque l'on souhaite extraire spécifiquement l'ADN d'un échantillon biologique, on peut notamment réaliser une extraction par du phénol, du chloroforme et de l'alcool pour éliminer les protéines et précipiter l'ADN avec de l'éthanol 100%. L'ADN peut alors être culoté par centrifugation, lavé et remis en solution.

Lorsque l'on souhaite extraire spécifiquement les ARN d'un échantillon biologique, on peut notamment réaliser une extraction par du phénol, du chloroforme et de

l'alcool pour éliminer les protéines et précipiter les ARN avec de l'éthanol 100%.

Les ARN peuvent alors être culoté par centrifugation, lavé et remis en solution.

Au sens de la présente invention, on entend par réactif spécifique, un réactif qui, lorsqu'il est mis en contact du matériel biologique tel que défini précédemment, se lie avec le matériel spécifique dudit gène cible. A titre indicatif, lorsque le réactif spécifique et le matériel biologique sont d'origine nucléique, la mise en contact du réactif spécifique et du matériel biologique permet l'hybridation du réactif spécifique avec le matériel spécifique du gène cible. Par hybridation, on entend le processus au cours duquel, dans des conditions appropriées, deux fragments nucléotidiques se lient avec des liaisons hydrogènes stables et spécifiques pour former un complexe double brin. Ces liaisons hydrogènes se forment entre les bases complémentaires Adénine (A) et thymine (T) (ou uracile (U)) (on parle de liaison A-T) ou entre les bases complémentaires Guanine (G) et cytosine (C) (on parle de liaison G-C). L'hybridation de deux fragments nucléotidiques peut être totale (on parle alors de fragments nucléotidiques ou de séquences complémentaires), c'est à dire que le complexe double brin obtenu lors de cette hybridation comprend uniquement des liaisons A-T et des liaisons C-G. Cette hybridation peut être partielle (on parle alors de fragments nucléotidiques ou de séquences suffisamment complémentaires), c'est à dire que le complexe double brin obtenu comprend des liaisons A-T et des liaisons C-G permettant de former le complexe double brin, mais également des bases non liées à une base complémentaire. L'hybridation entre deux fragments nucléotidiques dépend des conditions opératoires qui sont utilisées, et notamment de la stringence. La stringence est définie notamment en fonction de la composition en bases des deux fragments nucléotidiques, ainsi que par le degré de mésappariement entre deux fragments nucléotidiques. La stringence peut également être fonction des paramètres de la réaction, tels que la concentration et le type d'espèces ioniques présentes dans la solution d'hybridation, la nature et la concentration d'agents dénaturants et/ou la température d'hybridation. Toutes ces données sont bien connues et les conditions appropriées peuvent être déterminées par l'homme du métier. En général, selon la longueur des fragments nucléotidiques que l'on souhaite

hybrider, la température d'hybridation est comprise entre environ 20 et 70°C, en particulier entre 35 et 65°C dans une solution saline à une concentration d'environ 0,5 à 1 M. Une séquence, ou fragment nucléotidique, ou oligonucléotide, ou polynucléotide, est un enchaînement de motifs nucléotidiques assemblés entre eux par des liaisons ester phosphorique, caractérisé par la séquence informationnelle des acides nucléiques naturels, susceptibles de s'hybrider à un fragment nucléotidique, l'enchaînement pouvant contenir des monomères de structures différentes et être obtenu à partir d'une molécule d'acide nucléique naturelle et/ou par recombinaison génétique et/ou par synthèse chimique. Un motif est dérivé d'un monomère qui peut être un nucléotide naturel d'acide nucléique dont les éléments constitutifs sont un sucre, un groupement phosphate et une base azotée ; dans l'ADN le sucre est le désoxy-2-ribose, dans l'ARN le sucre est le ribose ; selon qu'il s'agisse de l'ADN ou l'ARN, la base azotée est choisie parmi l'adénine, la guanine, l'uracile, la cytosine, la thymine ; ou bien le monomère est un nucléotide modifié dans l'un au moins des trois éléments constitutifs ; à titre d'exemple, la modification peut intervenir soit au niveau des bases, avec des bases modifiées telles que l'inosine, la méthyl-5désoxycytidine, la désoxyuridine, la diméthylamino-5désoxyuridine, la diamino-2,6-purine, la bromo-5désoxyuridine ou toute autre base modifiée capable d'hybridation, soit au niveau du sucre, par exemple le remplacement d'au moins un désoxyribose par un polyamide (P.E. Nielsen et al, Science, 254, 1497-1500 (1991), soit encore au niveau du groupement phosphate, par exemple son remplacement par des esters notamment choisis parmi les diphosphates, alkyl- et aryl-phosphonates et phosphorothioates.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, le réactif spécifique comprend au moins une amorce d'amplification. Au sens de la présente invention, on entend par amorce d'amplification, un fragment nucléotidique comprenant de 5 à 100 motifs nucléiques, préférentiellement de 15 à 30 motifs nucléiques permettant l'initiation d'une polymérisation enzymatique, telle que notamment une réaction d'amplification enzymatique. Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, l'amorce d'amplification comprend une séquence

choisie parmi les SEQ ID N°38 à 41 et SEQ ID N°44 à 45. Par réaction d'amplification enzymatique, on entend un processus générant de multiples copies d'un fragment nucléotidique par l'action d'au moins une enzyme. De telles réactions d'amplification sont bien connues de l'homme du métier et on peut citer notamment les techniques suivantes :

- 5 - PCR (Polymerase Chain Reaction), telle que décrite dans les brevets US 4,683,195, US 4,683,202 et US 4,800,159,
- LCR (Ligase Chain Reaction), exposée par exemple dans la demande de brevet EP 0 201 184,
- RCR (Repair Chain Reaction), décrite dans la demande de brevet WO 90/01069,
- 10 - 3SR (Self Sustained Sequence Replication) avec la demande de brevet WO 90/06995,
- NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) avec la demande de brevet WO 91/02818, et
- TMA (Transcription Mediated Amplification) avec le brevet US 5,399,491.

15 Lorsque l'amplification enzymatique est une PCR, le réactif spécifique comprend au moins 2 amorces d'amplification, spécifiques d'un gène cible, et permettent l'amplification du matériel spécifique du gène cible. Le matériel spécifique du gène cible comprend alors préférentiellement un ADN complémentaire obtenu par transcription inverse d'ARN messager issu du gène cible (on parle alors d'ADNc spécifique du gène cible) ou un ARN
20 complémentaire obtenu par transcription des ADNc spécifique d'un gène cible (on parle alors d'ARNc spécifique du gène cible). Lorsque l'amplification enzymatique est une PCR réalisée après une réaction de transcription reverse, on parle de RT-PCR.

Selon un autre mode préféré de réalisation de l'invention, le réactif spécifique de l'étape b) comprend préférentiellement une sonde d'hybridation.

25 Par sonde d'hybridation, on entend un fragment nucléotidique comprenant de 5 à 100 motifs nucléiques, notamment de 10 à 35 motifs nucléiques, possédant une spécificité d'hybridation dans des conditions déterminées pour former un complexe d'hybridation avec le matériel spécifique d'un gène cible. Dans la présente invention, le matériel spécifique du gène cible peut être une séquence nucléotidique comprise dans un ARN messager issu du

gène cible (on parle alors d'ARNm spécifique du gène cible), une séquence nucléotidique comprise dans un ADN complémentaire obtenu par transcription inverse dudit ARN messager (on parle alors d'ADNc spécifique du gène cible), ou encore une séquence nucléotidique comprise dans un ARN complémentaire obtenu par transcription dudit

5 ADNc tel que décrit précédemment (on parlera alors d'ARNc spécifique du gène cible). La sonde d'hybridation peut comprendre un marqueur permettant sa détection. Par détection on entend soit une détection directe par une méthode physique, soit une détection indirecte par une méthode de détection à l'aide d'un marqueur. De nombreuses méthodes de détection existent pour la détection des acides nucléiques. [Voir par exemple Kricka et

10 al., Clinical Chemistry, 1999, n° 45(4), p.453-458 ou Keller G.H. et al., DNA Probes, 2nd Ed., Stockton Press, 1993, sections 5 et 6, p.173-249]. Par marqueur, on entend un traceur capable d'engendrer un signal que l'on peut détecter. Une liste non limitative de ces traceurs comprend les enzymes qui produisent un signal détectable par exemple par colorimétrie, fluorescence ou luminescence, comme la peroxydase de raifort, la

15 phosphatase alcaline, la beta galactosidase, la glucose-6-phosphate déshydrogénase; les chromophores comme les composés fluorescents, luminescents ou colorants ; les groupements à densité électronique détectables par microscopie électronique ou par leurs propriétés électriques comme la conductivité, par les méthodes d'ampérométrie ou de voltamétrie, ou par des mesures d'impédance ; les groupements détectables par des

20 méthodes optiques comme la diffraction, la résonance plasmon de surface, la variation d'angle de contact ou par des méthodes physiques comme la spectroscopie de force atomique, l'effet tunnel, etc. ; les molécules radioactives comme ^{32}P , ^{35}S ou ^{125}I .

Au sens de la présente invention, la sonde d'hybridation peut être une sonde dite de détection. Dans ce cas, la sonde dite de détection est marquée au moyen d'un marqueur tel

25 que défini précédemment. La sonde d'hybridation peut être également une sonde dite de capture. Dans ce cas, la sonde dite de capture est immobilisée ou immobilisable sur un support solide par tout moyen approprié, c'est-à-dire directement ou indirectement, par exemple par covalence ou adsorption. Comme support solide, on peut utiliser des matériaux de synthèse ou des matériaux naturels, éventuellement modifiés chimiquement,

notamment les polysaccharides tels que les matériaux à base de cellulose, par exemple du papier, des dérivés de cellulose tels que l'acétate de cellulose et la nitrocellulose ou le dextrane, des polymères, des copolymères, notamment à base de monomères du type styrène, des fibres naturelles telles que le coton, et des fibres synthétiques telles que le nylon ; des matériaux minéraux tels que la silice, le quartz, des verres, des céramiques ; des latex ; des particules magnétiques ; des dérivés métalliques, des gels etc. Le support solide peut être sous la forme d'une plaque de microtitration, d'une membrane comme décrit dans la demande WO-A-94/12670, d'une particule. On peut également immobiliser sur le support plusieurs sondes de capture différentes, chacune étant spécifique d'un gène cible.

En particulier, on peut utiliser comme support une biopuce sur laquelle peuvent être immobilisées un grand nombre de sondes. Par biopuce, on entend un support solide de dimension réduite où sont fixées une multitude de sondes de capture à des positions prédéterminées. Le concept de biopuce, ou puce à ADN, date du début des années 90. Il repose sur une technologie pluridisciplinaire intégrant la micro-électronique, la chimie des acides nucléiques, l'analyse d'images et l'informatique. Le principe de fonctionnement repose sur un fondement de la biologie moléculaire : le phénomène d'hybridation, c'est-à-dire l'appariement par complémentarité des bases de deux séquences d'ADN et/ou d'ARN. La méthode des biopuces repose sur l'emploi de sondes de capture fixées sur un support solide sur lesquelles on fait agir un échantillon de fragments nucléotidiques cibles marqués directement ou indirectement avec des fluorochromes. Les sondes de capture sont positionnées de manière spécifique sur le support ou puce et chaque hybridation donne une information particulière, en relation avec le fragment nucléotidique cible. Les informations obtenues sont cumulatives, et permettent par exemple de quantifier le niveau d'expression d'un gène ou de plusieurs gènes cibles. Pour analyser l'expression d'un gène cible, on peut alors réaliser une biopuce portant de très nombreuses sondes qui correspondent à tout ou partie du gène cible, qui est transcrit en ARNm. On hybride alors par exemple les ADNc ou les ARNc spécifiques d'un gène cible que l'on souhaite analyser sur des sondes de capture spécifique. Après hybridation, le support ou puce est lavé(e), et les complexes ADNc ou ARNc marqués / sondes de capture sont révélés par un ligand de forte affinité

lié par exemple à un marqueur de type fluorochrome. La fluorescence est lue par exemple par un scanner et l'analyse de la fluorescence est traitée par informatique. On peut citer à titre indicatif, les puces à ADN mises au point par la société Affymetrix ("Accessing Genetic Information with High-Density DNA arrays", M. Chee et al., Science, 1996, 274, 610-614. "Light-generated oligonucleotide arrays for rapide DNA sequence analysis", A. Caviani Pease et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 5022-5026), pour les diagnostics moléculaires. Dans cette technologie, les sondes de capture sont généralement de tailles réduites, autour de 25 nucléotides. D'autres exemples de biopuces sont donnés dans les publications de G. Ramsay, Nature Biotechnology, 1998, n°16, p. 40-44 ; F. Ginot, Human Mutation, 1997, n°10, p.1-10; J. Cheng et al, Molecular diagnosis, 1996, n°1(3), p.183-200 ; T. Livache et al, Nucleic Acids Research, 1994, n° 22(15), p. 2915-2921 ; J. Cheng et al, Nature Biotechnology, 1998, n° 16, p. 541-546 ou dans les brevets US-A-4,981,783, US-A-5,700,637, US-A-5,445,934, US-A-5,744,305 et US-A-5,807,522. La caractéristique principale du support solide doit être de conserver les caractéristiques d'hybridation des sondes de capture sur les fragments nucléotidiques cibles tout en générant un bruit de fond minimum pour la méthode de détection.

Pour l'immobilisation des sondes sur le support, on distingue trois grands types de fabrication.

Il y a, tout d'abord, une première technique qui consiste en un dépôt de sondes pré-synthétisées. La fixation des sondes se fait par transfert direct, au moyen de micropipettes, de micro-pointes ou par un dispositif de type jet d'encre. Cette technique permet la fixation de sondes de taille allant de quelques bases (5 à 10) jusqu'à des tailles relativement importantes de 60 bases (impression) à quelques centaines de bases (micro-déposition) :

L'impression est une adaptation du procédé utilisé par les imprimantes à jet d'encre. Elle repose sur la propulsion de très petites sphères de fluide (volume <1 nl) et à un rythme pouvant atteindre 4000 gouttes/secondes. L'impression n'implique aucun contact entre le système libérant le fluide et la surface sur laquelle il est déposé.

La micro-déposition consiste à fixer des sondes longues de quelques dizaines à plusieurs centaines de bases à la surface d'une lame de verre. Ces sondes sont généralement extraites de bases de données et se présentent sous forme de produits amplifiés et purifiés. Cette technique permet de réaliser des puces dénommées microarrays portant environ dix mille spots, dit zones de reconnaissance, d'ADN sur une surface d'un peu moins de 4 cm². Il ne faut toutefois pas oublier l'emploi de membranes de Nylon, dites « macroarrays », qui portent des produits amplifiés, généralement par PCR, avec un diamètre de 0,5 à 1 mm et dont la densité maximale est de 25 spots/cm². Cette technique très flexible est utilisée par de nombreux laboratoires. Dans la présente invention, cette dernière technique est considérée comme faisant partie des biopuces. On peut toutefois déposer en fond de plaque de microtitration un certain volume d'échantillon dans chaque puits, comme c'est le cas dans les demandes de brevet WO-A-00/71750 et FR 00/14896, ou déposer au fond d'une même boîte de Pétri un certain nombre de gouttes séparées les unes des autres, selon une autre demande de brevet FR00/14691.

La deuxième technique de fixation des sondes sur le support ou puce est appelée la synthèse in situ. Cette technique aboutit à l'élaboration de sondes courtes directement à la surface de la puce. Elle repose sur la synthèse d'oligonucléotides in situ (voir notamment les demandes de brevet WO 89/10977 et WO 90/03382), et est fondée sur le procédé des synthétiseurs d'oligonucléotides. Elle consiste à déplacer une chambre de réactions, où se déroule la réaction d'élongation d'oligonucléotides, le long de la surface de verre.

Enfin, la troisième technique est appelée la photolithographie, qui est un procédé à l'origine des biopuces développées par Affymetrix. Il s'agit également d'une synthèse in situ. La photolithographie est dérivée des techniques des microprocesseurs. La surface de la puce est modifiée par la fixation de groupements chimiques photolabiles pouvant être activés par la lumière. Une fois illuminés, ces groupes sont susceptibles de réagir avec l'extrémité 3' d'un oligonucléotide. En protégeant cette surface par des masques de formes définies, on peut illuminer et donc activer sélectivement des zones de la puce où l'on souhaite fixer l'un ou l'autre des quatre nucléotides. L'utilisation successive de masques différents permet d'alterner des cycles de protection/réaction et donc de réaliser les sondes

d'oligonucléotides sur des spots d'environ quelques dizaines de micromètre carré (μm^2). Cette résolution permet de créer jusqu'à plusieurs centaines de milliers de spots sur une surface de quelques centimètres carré (cm^2). La photolithographie présente des avantages : massivement parallèle, elle permet de créer une puce de N-mères en seulement $4 \times N$ cycles. Toutes ces techniques sont bien entendues utilisables avec la présente invention. Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, le au moins un réactif spécifique de l'étape b) définie précédemment comprend au moins une sonde d'hybridation, qui est préférentiellement immobilisée sur un support. Ce support est préférentiellement une biopuce telle que définie précédemment.

10

Lors de l'étape c) la détermination de l'expression d'un gène cible peut être réalisée par tous les protocoles connus de l'homme du métier.

D'une manière générale, l'expression d'un gène cible peut être analysée par la détection des ARNm (ARN messagers) qui sont transcrits du gène cible à un instant donné ou par la détection des protéines issues de ces ARNm.

15

L'invention concerne préférentiellement la détermination de l'expression d'un gène cible par la détection des ARNm issus de ce gène cible selon tous les protocoles bien connus de l'homme du métier. Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, on détermine simultanément l'expression de plusieurs gènes cibles, par la détection de plusieurs ARNm différents, chaque ARNm étant issu d'un gène cible.

20

Lorsque le réactif spécifique comprend au moins une amorce d'amplification, on peut, lors de l'étape c) du procédé selon l'invention, déterminer l'expression d'un gène cible de la manière suivante:

1) après avoir extrait comme matériel biologique, les ARN totaux (comprenant les ARN de transfert (ARNt), les ARN ribosomaux (ARNr) et les ARN messagers (ARNm)) d'un échantillon biologique tel que présenté précédemment, on réalise une étape de transcription reverse afin d'obtenir les ADN complémentaires (ou ADNc) desdits ARNm. A titre indicatif, cette réaction de transcription reverse peut être réalisée à l'aide d'une enzyme reverse transcriptase qui permet d'obtenir, à partir d'un fragment d'ARN, un

25

fragment d'ADN complémentaire. On peut utiliser notamment l'enzyme reverse transcriptase provenant de l'AMV (Avian Myoblastosis Virus) ou de MMLV (Moloney Murine Leukaemia Virus). Lorsque l'on souhaite plus particulièrement obtenir uniquement les ADNc des ARNm, on réalise cette étape de transcription reverse en présence de
5 fragments nucléotidiques comprenant uniquement des bases thymine (polyT), qui s'hybrident par complémentarité sur la séquence polyA des ARNm afin de former un complexe polyT-polyA qui sert alors de point de départ à la réaction de transcription reverse réalisée par l'enzyme reverse transcriptase. On obtient alors des ADNc complémentaires des ARNm issus d'un gène cible (ADNc spécifique du gène cible) et des
10 ADNc complémentaires des ARNm issus d'autres gènes que le gène cible (ADNc non spécifique du gène cible).

2) on met en contact la ou les amorces d'amplification spécifiques d'un gène cible avec les ADNc spécifique du gène cible et les ADNc non spécifique du gène cible. La ou les amorces d'amplification spécifiques d'un gène cible s'hybrident avec les ADNc
15 spécifique du gène cible et on amplifie spécifiquement une région prédéterminée, de longueur connue, des ADNc provenant des ARNm issus du gène cible. Les ADNc non spécifiques du gène cible ne sont pas amplifiés, alors qu'on obtient alors une grande quantité d'ADNc spécifiques du gène cible. Au sens de la présente invention, on parle indifféremment d' « ADNc spécifiques du gène cible » ou d' « ADNc provenant des
20 ARNm issus du gène cible ». Cette étape peut être réalisée notamment par une réaction d'amplification de type PCR ou par toute autre technique d'amplification telle que définie précédemment. En PCR, on peut également amplifier simultanément plusieurs ADNc différents, chacun étant spécifique de différent gène cible par l'utilisation de plusieurs couples d'amorces d'amplification différentes, chacune étant spécifique d'un gène cible: on
25 parle alors d'amplification en multiplex.

3) on détermine l'expression du gène cible en détectant et quantifiant les ADNc spécifiques du gène cible obtenus lors de l'étape 2) ci dessus. Cette détection peut être réalisée après migration par électrophorèse des ADNc spécifiques du gène cible en fonction de leur taille. Le gel et le milieu de migration peuvent comprendre du bromure

d'éthydiu afin de permettre la détection directe des ADNc spécifiques du gène cible lorsque le gel est placé, après un temps de migration donné, sur une table lumineuse à rayons UV (ultra violet) par l'émission d'un signal lumineux. Ce signal est d'autant plus lumineux que la quantité des ADNc spécifique du gène cible est importante. Ces techniques d'électrophorèse sont bien connues de l'homme du métier. Les ADNc spécifiques du gène cible peuvent également être détectés et quantifiés par l'utilisation d'une gamme de quantification obtenue par une réaction d'amplification conduite jusqu'à saturation. Afin de tenir compte de la variabilité d'efficacité enzymatique qui peut être observée lors des différentes étapes (transcription reverse, PCR...), on peut normaliser l'expression d'un gène cible de différents groupes de patients, par la détermination simultanée de l'expression d'un gène dit de ménage, dont l'expression est similaire chez les différents groupes de patients. En réalisant un rapport entre l'expression du gène cible et l'expression du gène de ménage, c'est à dire en réalisant un rapport entre la quantité d'ADNc spécifiques du gène cible, et la quantité d'ADNc spécifiques du gène de ménage, on corrige ainsi toute variabilité entre les différentes expérimentations. L'homme du métier pourra se référer notamment aux publications suivantes : Bustin SA *Journal of molecular endocrinology*, 2002, 29 : 23-39 ; Giulietti A *Methods*, 2001, 25 : 386-401.

Lorsque le réactif spécifique comprend au moins une sonde d'hybridation, on peut déterminer l'expression d'un gène cible de la manière suivante:

1) après avoir extrait, comme matériel biologique, les ARN totaux d'un échantillon biologique tel que présenté précédemment, on réalise une étape de transcription reverse, telle que décrite précédemment afin des ADNc complémentaires des ARNm issus d'un gène cible (ADNc spécifique du gène cible) et des ADNc complémentaires des ARNm issus d'autres gènes que le gène cible (ADNc non spécifique du gène cible).

2) on met en contact tous les ADNc avec un support, sur lequel sont immobilisées des sondes de capture spécifiques du gène cible dont on souhaite analyser l'expression, afin de réaliser une réaction d'hybridation entre les ADNc spécifiques du gène cible et les sondes de capture, les ADNc non spécifiques du gène cible ne s'hybrident pas sur les

sondes de capture. La réaction d'hybridation peut être réalisée sur un support solide qui inclut tous les matériaux tels qu'indiqué précédemment. Selon un mode préféré de réalisation, la sonde d'hybridation est immobilisée sur un support. Préférentiellement, le support est une biopuce. La réaction d'hybridation peut être précédée d'une étape d'amplification enzymatique des ADNc spécifique du gène cible telle que décrite précédemment pour obtenir une grande quantité d'ADNc spécifiques du gène cible et augmenter la probabilité qu'un ADNc spécifique d'un gène cible s'hybride sur une sonde de capture spécifique du gène cible. La réaction d'hybridation peut également être précédée d'une étape de marquage et/ou de clivage des ADNc spécifiques du gène cible telle que décrite précédemment, par exemple en utilisant un désoxyribonucléotide triphosphate marqué pour la réaction d'amplification. Le clivage peut être réalisé notamment par l'action de l'imidazole et de chlorure de manganèse. L'ADNc spécifique du gène cible peut aussi être marqué après l'étape d'amplification, par exemple en hybridant une sonde marquée selon la technique d'hybridation sandwich décrite dans le document WO-A-91/19812. D'autres modes particuliers préférentiels de marquage et/ou clivage d'acides nucléiques sont décrits dans les demandes WO 99/65926, WO 01/44507, WO 01/44506, WO 02/090584, WO 02/090319.

3) on réalise ensuite une étape de détection de la réaction d'hybridation. La détection peut être réalisée par la mise en contact du support sur lequel sont hybridés les sondes de capture spécifique du gène cible avec les ADNc spécifiques du gène cible avec une sonde dite de détection, marquée par un marqueur, et on détecte le signal émis par le marqueur. Lorsque l'ADNc spécifique du gène cible a été préalablement marqué par un marqueur, on détecte directement le signal émis par le marqueur.

Lorsque le au moins un réactif spécifique mis en contact l'étape b) du procédé selon l'invention comprend au moins une sonde d'hybridation, on peut également déterminer l'expression d'un gène cible de la manière suivante:

1) après avoir extrait, comme matériel biologique, les ARN totaux d'un échantillon biologique telle que présentée précédemment, on réalise une étape de transcription reverse,

5 telle que décrite précédemment afin d'obtenir les ADNc des ARNm du matériel biologique. On réalise ensuite la polymérisation de l'ARN complémentaire du ADNc par l'utilisation d'une enzyme polymérase de type T7 polymérase qui fonctionnent sous la dépendance d'un promoteur et qui permettent d'obtenir, à partir d'une matrice d'ADN, l'ARN
complémentaire. On obtient alors les ARNc des ADNc des ARNm spécifiques du gène
cible (on parle alors d'ARNc spécifique du gène cible) et les ARNc des ADNc des
ARNm non spécifiques du gène cible.

2) on met en contact tous les ARNc avec un support, sur lequel sont immobilisées
des sondes de capture spécifiques du gène cible dont on souhaite analyser l'expression,
10 afin de réaliser une réaction d'hybridation entre les ARNc spécifiques du gène cible et les
sondes de capture, les ARNc non spécifiques du gène cible ne s'hybridant pas sur les
sondes de capture. Lorsque l'on souhaite analyser simultanément l'expression de plusieurs
gènes cibles, on peut immobiliser sur le support plusieurs sondes de capture différentes,
chacune étant spécifique d'un gène cible. La réaction d'hybridation peut également être
15 précédée d'une étape de marquage et/ou de clivage des ARNc spécifiques du gène cible
telles que décrites précédemment.

3) on réalise ensuite une étape de détection de la réaction d'hybridation. La
détection peut être réalisée par la mise en contact du support sur lequel sont hybridées les
sondes de capture spécifiques du gène cible avec l'ARNc spécifique du gène cible avec
20 une sonde dite de détection, marquée par un marqueur, et on détecte le signal émis par le
marqueur. Lorsque l'ARNc spécifiques du gène cible a été préalablement marqué par un
marqueur, on détecte directement le signal émis par le marqueur. L'utilisation d'ARNc est
particulièrement avantageux lorsqu'on utilise un support de type biopuce sur lequel est
hybridés un grand nombre de sondes.

25

L'analyse de l'expression d'un gène cible choisi parmi l'une quelconque des SEQ ID N°1
à 37 permet alors de disposer d'un outil pour le pronostic du neuroblastome. On peut par
exemple analyser l'expression d'un gène cible chez un patient dont on ne connaît pas le
pronostic, et comparer avec des valeurs d'expression moyenne connues du gène cible de

patients de bon pronostic et des valeurs d'expression moyenne connues du gène cible de patients de mauvais pronostic. Ceci permet de déterminer si le patient est de bon ou de mauvais pronostic afin de lui proposer un traitement adapté.

- 5 Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 37 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37 et on détermine, lors de l'étape c, l'expression d'au moins 37 desdits gènes cibles.
- 10 Selon un autre mode préféré de réalisation, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 2, au moins 3, au moins 4, au moins 5, au moins 6, au moins 7, au moins 8, au moins 9, au moins 10, au moins 11, au moins 12, au moins 13, au moins 14, au moins 15, au moins 16, au moins 17, au moins 18, au moins 19, au moins 20, au moins 21, au moins 22, au moins 23, au moins 24, au moins 25, au moins 26, au moins 27, au moins 28, au moins 29, au moins 30, au moins 31, au moins 32, au moins 33, au moins 34, au moins 35, ou au moins 36 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37 et on détermine, lors de l'étape c, l'expression d'au moins au moins 2, au moins 3, au moins 4, au moins 5, au moins 6, au moins 7, au moins 8, au moins 9, au moins 10, au moins 11, au moins 12, au moins 13, au moins 14, au moins 15, au moins 16, au moins 17, au moins 18, au moins 19, au moins 20, au moins 21, au moins 22, au moins 23, au moins 24, au moins 25, au moins 26, au moins 27, au moins 28, au moins 29, au moins 30, au moins 31, au moins 32, au moins 33, au moins 34, au moins 35, ou au moins 36 desdits gènes cibles.
- 25 Selon un autre mode préféré de réalisation, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 19 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant la SEQ ID N°1 ; SEQ ID N°2; SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°9; SEQ ID N°10; SEQ ID N°14; SEQ ID N°16; SEQ ID N°20; SEQ ID N°21; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°27;

SEQ ID N°29; SEQ ID N°31; SEQ ID N°34; SEQ ID N°36 ou SEQ ID N°37 on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au moins 19 desdits gènes cibles.

Selon un autre mode préféré de réalisation, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 2, au moins 3, au moins 4, au moins 5, au moins 6, au moins 7,
5 au moins 8, au moins 9, au moins 10, au moins 11, au moins 12, au moins 13, au moins 14, au moins 15, au moins 16, au moins 17, au moins 18, ou au moins 19 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant la SEQ ID N°1 ; SEQ ID N°2; SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°9; SEQ ID N°10; SEQ ID N°14; SEQ ID N°16; SEQ ID N°20; SEQ
10 ID N°21; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°27; SEQ ID N°29; SEQ ID N°31; SEQ ID N°34; SEQ ID N°36 ou SEQ ID N°37 on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au moins 2, au moins 3, au moins 4, au moins 5, au moins 6, au moins 7, au moins 8, au moins 9, au moins 10, au moins 11, au moins 12, au moins 13, au moins 14, au moins 15, au moins 16, au moins 17, au moins 18, ou au moins 19 desdits gènes cibles.

15 Selon un autre mode préféré de réalisation, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 16 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant la SEQ ID N°1 ; SEQ ID N°2; SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°9; SEQ ID N°10; SEQ ID N°20; SEQ ID N°21; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°29; SEQ ID
20 N°31; SEQ ID N°34; SEQ ID N°36 ou SEQ ID N°37 on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au moins 16 desdits gènes cibles.

Selon un autre mode préféré de réalisation, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 12 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant la SEQ ID N°2;
25 SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°10; SEQ ID N°20; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°29; SEQ ID N°31; SEQ ID N°34; ou SEQ ID N°37 et on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au moins 12 desdits gènes cibles.

Selon un autre mode préféré de réalisation, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 9 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs

spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant la SEQ ID N°2; SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°10; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°29; SEQ ID N°34; et on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au moins 9 desdits gènes cibles.

5 L'utilisation d'un panel de gènes restreint est particulièrement adapté pour obtenir un outil de pronostic. En effet, l'analyse de l'expression d'une dizaine de gènes ne nécessite pas la fabrication à façon de puces à ADN, et peut être mise en œuvre directement par des techniques de PCR ou de NASBA, ce qui présente un atout économique important et une mise en œuvre simplifiée.

10 Les figures ci-jointes sont données à titre d'exemples explicatifs et n'ont aucun caractère limitatif. Elles permettront de mieux comprendre l'invention.

La figure 1 présente un dendogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic (BP) ou de mauvais pronostic (MP), et l'utilisation d'un panel de 40 sondes permettant l'analyse de l'expression des 37 gènes
15 présentés précédemment dans le tableau 1. On retrouve sur ce dendogramme 23 colonnes correspondant aux 23 échantillons de tumeurs, et 40 lignes correspondant aux 40 sondes utilisées pour l'analyse de l'expression des 37 gènes. Les échantillons de tumeurs, ainsi que les gènes ayant un profil d'expression comparable, mis en évidence par une corrélation de type Pearson, ont été placés côte à côte. Les échantillons de tumeurs ont été classés selon
20 la méthode de moyenne non-pondérée (Spotfire Decision Site for Functional Genomics V7.1, manual) alors que les gènes ont été classés selon la valeur moyenne d'expression obtenue dans l'ensemble des échantillons. Le niveau d'expression de chaque gène, calculé par le logiciel Microarray Suite (MAS5.0, Affymetrix) est représenté par différents niveaux de couleur. Ainsi, la couleur blanche correspond à un faible niveau d'expression, la couleur
25 grise correspond à un niveau d'expression intermédiaire, alors que la couleur noire correspond à un fort niveau d'expression. La longueur des branches du dendogramme est corrélée au profil d'expression et la ligne en pointillée qui divise le dendogramme permet de distinguer deux groupes de patients : un premier groupe de patients de mauvais pronostic "MP" et un deuxième groupe de patients de bon pronostic "BP". Les six tumeurs "MP-

test” et «BP-test » sont des tumeurs qui ont été analysées « en aveugle », c’est à dire sans connaître leur pronostic.

La figure 2 présente un dendogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic ou de mauvais pronostic, et l’analyse de l’expression de 19 gènes. Ce dendogramme a été obtenu comparablement à ce qui est décrit pour la figure 1.

La figure 3 présente un dendogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic ou de mauvais pronostic, et l’analyse de l’expression de 16 gènes. Ce dendogramme a été obtenu comparablement à ce qui est décrit pour la figure 1.

La figure 4 présente un dendogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic ou de mauvais pronostic, et l’analyse de l’expression de 12 gènes. Ce dendogramme a été obtenu comparablement à ce qui est décrit pour la figure 1.

La figure 5 présente un dendogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic ou de mauvais pronostic, et l’analyse de l’expression de 9 gènes. Ce dendogramme a été obtenu comparablement à ce qui est décrit pour la figure 1.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et n’ont aucun caractère limitatif. Ils permettront de mieux comprendre l’invention.

Exemple 1 : Recherche d’un profil d’expression pour le pronostic du neuroblastome

Caractéristiques des échantillons biologiques (tumeurs localisées ou ponctions de moelles osseuses) : 23 échantillons de neuroblastome, obtenus auprès du Centre Léon Bérard (CLB) de Lyon, France, ont été utilisées dans cette étude. Ces échantillons de neuroblastome ont été prélevés préalablement à tout traitement thérapeutique. Chaque tumeur a été classée suivant la classification INSS (International Neuroblastoma Staging

System; Brodeur et al; (1993) *J. Clin. Oncol.* 11, 1466-77). On distinguait alors 12 tumeurs de stade 1/2, 4 tumeurs de stade 4s et 7 échantillons de stade 4. (2 ponctions tumorales, 1 biopsie, 4 ponctions médullaires massivement envahies. L'analyse histochimique montrait dans les tumeurs localisées la présence d'environ 80% de cellules tumorales. L'analyse immunocytochimique montrait également dans les ponctions de moelle osseuse la présence d'environ 80% de cellules tumorales. L'âge médian des patients au moment du diagnostic du neuroblastome était de 10 mois et demi, et 5 patients sont décédés au cours de la période de suivi médian de 75 mois. Les patients ayant décédé au cours de l'étude, et les patients présentant un neuroblastome de stade IV étaient qualifiés de patients de mauvais pronostic (MP), alors que les patients en vie, ayant développé un neuroblastome de stade 1, 2 et 4s étaient qualifiés de patients de bon pronostic (BP) (qualification selon Brodeur, 2003, *Nat Rev Cancer*, 203-216). Cette analyse a ainsi été réalisée sur 8 patients MP et 15 patients BP.

Extraction du matériel biologique (ARN totaux) de l'échantillon biologique : les ARN totaux ont été extraits de chaque tumeur ou ponction de moelle osseuse selon un protocole bien connu de l'homme du métier (Voir notamment Ausubel et al (1997), *Current protocols in Molecular Biology*, Volume 1, John Wiley and Sons, New York). Pour cela, chaque échantillon biologique a été homogénéisé dans 1 ml de Trizol (Invitrogen, Cergy Pointoise, France), et traité avec 300 µl de chloroforme afin d'éliminer tout contaminant protéique et lipophile. Les ARN totaux ont ensuite été précipités avec 750 µl d'isopropanol, lavés deux fois avec une solution à 80 % en ethanol (vol/vol) et remis en solution dans de l'eau DEPC. Les ARN totaux ont ensuite été purifiés sur colonne Qiagen RNeasy (Qiagen, Hilden, Germany) conformément aux instructions du fabricant, à l'exception de l'élution finale qui a été réalisée dans 200 µl d'eau RNase-free après 1 min d'incubation à 65°C. Préalablement à l'étape de transcription reverse, une étape de précipitation par de l'acétate d'ammonium (0,5 vol, 7.5M) et de l'éthanol (2,5 vol) a été réalisée pour garantir la purification des ARN totaux. La qualité des ARN totaux a été analysée par le bio analyseur AGILENT 2100 (Agilent Technologies, Waldbronn,

Germany). Les ARN totaux comprennent les ARN de transfert, les ARN messagers (ARNm) et les ARN ribosomiaux.

Synthèse d'ADNc, obtention des ARNc et marquage des ARNc et quantification : Afin

d'analyser l'expression des gènes cibles selon l'invention, les ADN complémentaires (ADNc) des ARNm contenus dans les ARN totaux tels que purifiés ci dessus, ont été
5 obtenus à partir de 10 µg d'ARN totaux par l'utilisation de 400 unités de l'enzyme de transcription reverse SuperScriptII (Invitrogen) et 100 pmol d'amorce poly-T contenant le promoteur de la T7 promotor (T7-oligo(dT)24-primer, Proligo, Paris, France). Les ADNc ainsi obtenus ont ensuite été extraits avec du phénol/chloroforme, et précipités tels que
10 décrit précédemment par de l'acétate d'ammonium et de l'éthanol, et remis en solution dans 24 µl d'eau DEPC. Un volume de 20 µl de cette solution purifiée d'ADNc a fait l'objet ensuite d'une transcription *in vitro* par l'utilisation d'une ARN polymérase T7 qui reconnaît spécifiquement le promoteur de la T7 polymérase tel que mentionné ci dessus. Cette transcription permet d'obtenir l'ARNc de l'ADNc. Cette transcription a été réalisée
15 par l'utilisation d'un kit Bioarray High Yield RNA Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics, Farmingdale, NY), qui permet non seulement d'obtenir l'ARNc mais également l'incorporation de bases cytidine et uridine biotinylées lors de la synthèse de l'ARNc.

Les ARNc purifiés ont ensuite été quantifiés par spectrophotométrie, et la solution d'ARNc
20 a été ajustée à une concentration de 1 µg/µl d'ARNc. L'étape de clivage de ces ARNc a ensuite été réalisée à 94°C pendant 35 min, par l'utilisation d'un tampon de fragmentation (40 mM de Tris acétate, pH 8,1, 100 mM d'acétate de potassium, 30 mM d'acétate de magnésium) afin de provoquer l'hydrolyse des ARNc et obtenir des fragments de 35 à 200 bp. Le succès d'une telle fragmentation a été vérifié par une électrophorèse sur gel
25 d'agarose 1,5%).

Mise en évidence d'un profil d'expression différentiel entre les patients BP et MP

L'expression d'environ 10 000 gènes a été analysée et comparée entre les patients BP et MP. Pour cela, 10 µg d'ARNc fragmentés issus de chaque échantillon ont été ajoutés à un tampon d'hybridation (Affymetrix) et 200 µl de cette solution ont été mis en contact

pendant 16 h à 45°C sur une puce d'expression (Human Genome U95Av2 GeneChip® (Affymetrix), qui comporte 12 625 groupes de sondes représentant environ 10 000 gènes selon le protocole d'Affymetrix tel que décrit sur le site internet d'Affymetrix (voir notamment à l'adresse suivante

5 http://www.affymetrix.com/support/downloads/manuals/expression_s2_manual.pdf).

Afin d'enregistrer les meilleures performances d'hybridation et de lavage, des ARN qualifiés de « contrôle » biotinylés (bioB, bioC, bioD et cre) et des oligonucléotides (oligo B2) ont également été inclus dans le tampon d'hybridation. Après l'étape d'hybridation, la solution d'ARNc biotinylée et hybridée sur la puce, a été révélée par l'utilisation d'une
10 solution de streptavidine-phycoerythrine et le signal a été amplifié par l'utilisation d'anticorps anti-streptavidine. L'hybridation a été réalisée dans une étuve d'hybridation « GeneChip Hybridisation oven » (Affymetrix), et le protocole Euk GE-WS2 du protocole d'Affymetrix a été suivi. Les étapes de lavage et de révélation ont été réalisées sur une station « Fluidics Station 400 » (Affymetrix). Chaque puce U95Av2 a ensuite été analysée
15 sur un scanner Agilent G2500A GeneArray Scanner à une résolution de 3 microns afin de repérer les zones hybridées sur la puce. Ce scanner permet la détection du signal émis par les molécules fluorescentes après excitation par un laser argon en utilisant la technique du microscope à épifluorescence. On obtient ainsi pour chaque position, un signal proportionnel à la quantité de ARNc fixés. Le signal a ensuite été analysé par le logiciel
20 Microarray Suite 5.0 software (MAS5.0, Affymetrix).

Afin de prévenir les variations obtenues par l'utilisation de différentes puces, il a été réalisé une approche de normalisation globale utilisant le logiciel MAS5.0 (Affymetrix), qui permet de convertir les données brutes obtenues pour chaque puce en un signal moyen d'une intensité de 500. Les résultats obtenus sur une puce peuvent alors être comparés aux
25 résultats obtenus sur une autre puce. Le logiciel MAS5.0 permettait aussi d'inclure un algorithme statistique pour considérer si un gène était exprimé ou non. Chaque gène représenté sur la puce U95Av2 était couvert par 16 à 20 couples de sondes de 25 oligonucléotides. Par couple de sondes, on entend une première sonde qui s'hybridait parfaitement (on parle alors de sondes PM ou perfect match) avec un des ARNc issus

d'un gène cible, et une deuxième sonde, identique à la première sonde à l'exception d'un mésappariement (on parle alors de sonde MM ou mismatched) au centre de la sonde. Chaque sonde MM servait à estimer le bruit de fond correspondant à une hybridation entre deux fragments nucléotidiques de séquence non complémentaire. (Affymetrix technical note

5 "Statistical Algorithms Reference Guide"; Lipshutz, et al (1999) Nat. Genet. 1 Suppl., 20-24). Deux tumeurs de stade IV présentant un faible pourcentage de gènes exprimés, du à un biais soit dans la qualité des ARNc soit dans l'étape d'hybridation, ont été exclues de l'analyse. Les 23 échantillons restant montraient une moyenne de 48 % de gènes exprimés. L'analyse des données d'expression a été réalisée par le logiciel Microsoft Excel, le logiciel

10 Spotfire Decision Site for Functionnal Genomics V7.1 (Spotfire AB, Gothenburg, Sweden), ainsi que le module PAM (Prediction Analysis in Microarrays) du logiciel de statistiques R (Ihaka & Gentleman (1996) Journal of Computational and Graphical Statistics 5, 299-314. ; Tibshirani, et al (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. 99, 6567-6572).

A partir des 12625 groupes de sondes, représentant environ 10 000 gènes, de la puce, les

15 inventeurs ont sélectionné les gènes pertinents qui étaient corrélés à un mauvais pronostic du neuroblastome.

Pour cela, une première étape a consisté à exclure les gènes présentant un niveau d'expression comparable entre tous les groupes de patients [Tibshirani, et al Proc. Natl. Acad. Sci. 99, 6567-6572]. Les gènes non exprimés chez l'ensemble des patients ont

20 également été exclus (logiciel MAS5.0). Enfin, certains gènes ont été exclus si la moyenne d'expression des 2 groupes (patients de bon pronostic et patient de mauvais pronostic) était inférieur à 500 ou si le rapport des moyennes d'expression entre les patients de mauvais et de bon pronostics étaient compris entre 0,7 et 1,3.

L'expression des 1488 gènes restants a ensuite été analysée (algorithme PAM, Tibshirani,

25 R., Hastie, T., Narasimhan, B. and Chu, G. (2002) Diagnosis of multiple cancer types by shrunken centroids of gene expression. Proc. Natl. Acad. Sci. 99, 6567-6572).

Résultats obtenus: Dans un premier temps, 37 gènes permettant de différencier les patients de bon et de mauvais pronostic ont été identifiés. L'augmentation ou la diminution

d'expression de chacun de ces gènes, observée chez les patients de mauvais pronostic par rapport aux patients de bons pronostics est indiquée dans le tableau 2.

Tableau 2 - liste des 37 gènes exprimés différemment dans les neuroblastomes patients

BP et MP

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank	Expression MP vs BP
1	Flap structure-specific endonuclease 1	NM_004111	augmentée
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C	NM_007019	augmentée
3	Insulin-like growth factor binding protein 7(MAC25)	NM_001553	diminuée
4	Collagen type I, alpha 2 chain	NM_000089	diminuée
5	Nucleolin	NM_005381	augmentée
6	Interleukin enhancer binding factor 3	NM_004516	augmentée
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874, correspondant au gène codant l'adenylate cyclase 1 (brain)	AK055343 / NM_021116	diminuée
8	TIF1 beta zinc finger protein	X97548	augmentée
9	Likely ortholog of mouse tumor differentially expressed 1 TDE1L	NM_020755	diminuée
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831	diminuée
11	N-MYC proto-oncogene	NM_005378	augmentée
12	Small nuclear ribonucleoprotein D2 polypeptide 16.5kDa	NM_004597	augmentée
13	DNA replication licensing factor MCM2	NM_004526	augmentée
14	RuvB-like DNA helicase TIP49b	NM_006666	augmentée
15	Immediate early protein ETR101	NM_004907	augmentée
16	RNA binding protein S1, serine-rich domain	NM_006711	augmentée
17	Ornithine decarboxylase 1	NM_002539	augmentée
18	Activity-related cytoskeleton-asso. protein (KIAA0278)	NM_015193	augmentée
19	Secretogranin II (chromogranin C)	NM_003469	diminuée
20	Structure specific recognition protein 1	NM_003146	augmentée
21	Collagen type VI, alpha 3 chain	NM_004369	diminuée
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1	NM_003091	augmentée
23	Acidic nuclear phosphoprotein 32 family, member B	NM_006401	augmentée
24	Non-POU domain containing, octamer-binding	NM_007363	augmentée
25	Peripheral myelin protein 22	NM_000304	diminuée
26	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide E	NM_003094	augmentée
27	Putative L-type neutral amino acid transporter (KIAA0436)	AB007896	diminuée
28	Fibrillarin	NM_001436	augmentée
29	Tripartite motif-containing 2	NM_015271	diminuée

30	DNA replication licensing factor MCM6	NM_005915	augmentée
31	Polypyrimidine tract binding protein 1	NM_002819	augmentée
32	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A	NM_004596	augmentée
33	Creatine kinase, brain	NM_001823	augmentée
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1 like3	NM_012307	diminuée
35	Hypothetical protein MGC3077	NM_024051	augmentée
36	Tissue alpha-L-fucosidase 1	NM_000147	diminuée
37	Secreted protein acidic and rich in cysteine	NM_003118	diminuée

Ces résultats ont également été validés par l'utilisation d'une autre technique de biologie moléculaire dans laquelle l'analyse de l'expression de gènes tel que présentés dans le tableau 2 a été réalisée par RT-PCR.

- 5 Pour cela, une réaction de reverse transcription (RT) a été réalisée à partir d'1 µg d'ARN total tel qu'obtenu précédemment (kit Amersham, First strand cDNA synthesis kit). La transcription reverse a été effectuée pendant 1 h à 37°C. Chaque solution de cDNA a été diluée 6 fois avant la réalisation de la PCR.

- L'expression des ARNm de gènes du tableau 2 (Peripheral myelin protein ou PMP22 (SEQ ID N°25) ; Insulin-like growth factor binding protein ou IGFBP7 (SEQ ID N°3 ; SPARC (SEQ ID N°37); EPB41L3 (SEQ ID N°34)) a ensuite été analysé par PCR (polymerase chain reaction) et l'utilisation d'amorces d'amplification spécifiques (amplification du gène PMP22 : brin sens : 5'-AGGGAGGAAG GGAAAACAGA-3' (SEQ ID N°38); brin antisens : 5'-TTAAGGCTCA ACACGAGGCT-3' (SEQ ID N°39) ; gène IGFBP7 : brin sens : 5'-CTTGAGCTGT GAGGTCATCG-3' (SEQ ID N°40); brin antisens : 5'-TATAGCTCGG CACCTTCACC-3' (SEQ ID N°41); gène SPARC : brin sens : 5'-CTGCCTGCCA CTGAGGGTTCC-3' (SEQ ID N°42) ; brin antisens : 5'-TCCAGGCAGA ACAACAAACC ATCC-3' (SEQ ID N°43) ; gène EPB41L3 : brin sens : 5'-ACCACCACCA CTACCCACAT-3' (SEQ ID N°44) ; brin antisens : 5'-TGGTTTTTCCT AACGGTTTGC-3' (SEQ ID N°45); gène beta actine : brin sens : 5'-TGTTGGCGTA CAGGTCTTTG C-3' (SEQ ID N°46); brin antisens : 5'-GCTACGAGCT GCCTGACGG-3' (SEQ ID N°47). L'expression du gène codant la β-actine a été utilisée comme contrôle. Trente cycles de PCR sont ensuite été réalisés en présence des différentes amorces d'amplification (0,2µM); de dNTPs (0,15mM,

Euromedex) et d'enzyme polymérase (Taq Polymerase ; 0,027U/μl; Perkin Elmer) (dénaturation 30'' à 94 °C, hybridation 1' à 60 °C ; polymérisation 1' à 72 °C).

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3 ci dessous, qui montre la corrélation existant entre les résultats obtenues par l'utilisation d'une biopuce et ceux obtenues par RT-PCR.

	Patients BP		Patients MP		p
	Résultats biopuce	Résultats RT PCR	Résultats biopuce	Résultats RT PCR	
SEQ ID N°37 : SPARC	3498	2,2	709	0,87	0,04
SEQ ID N°3 IGFBP7	4112	3,7	691	1,87	0,003
SEQ ID N° 34 EPB41L3	6041	4,2	986	1,5	0,001
SEQ ID N°25 PMP22	9051	3,8	2282	2,75	0,003

Tableau 3

Les résultats de RT-PCR, obtenus à partir de 15 patients BP et 8 patients MP, sont exprimés par le rapport de quantification relative entre les ARNm du gène cible et les ARNm du gène β -actine qui servait de contrôle. Les résultats sont exprimés par la moyenne des rapports obtenus pour chacun des groupes de patients. La corrélation des résultats obtenus d'une part avec la biopuce et d'autre part avec la technique en RT-PCR a été établie grâce au test de corrélation du Tau-B de Kendall. Les patients MP présentaient un niveau d'expression diminuée pour les gènes SPARC , IGFBP7 , EPB41L3, et PMP22, confirmant les résultats présentés dans le tableau 2.

L'expression des ARNm des gènes de SEQ ID N°37: SPARC ; SEQ ID N°2: UBE2C ; SEQ ID N°3: IGFBP7 ; SEQ ID N°8: TRIM28 ; SEQ ID N°22: SNRBP; SEQ ID N°25: PMP22; SEQ ID N°29: TRIM2 ; SEQ ID N°34: EPB41L3 ; SEQ ID N°7 : clone FEBRA2000874, a également été analysée par RT-PCR quantitative.

Les ADNc nécessaires à l'analyse de chacun de ces gènes cibles ont été obtenus à partir d'un microgramme d'ARN totaux (first-strand DNA synthesis kit, Amersham France). Après une dilution de 6 fois, 2,5 µl d'ADNc ont été utilisés en PCR en temps réel, en présence d'un couple d'amorce (300 nM) spécifique de chaque gène cible (cf tableau ci dessous) et du tampon SYBR-Green Master Mix.

SEQ ID AMPLIFIÉE	Amorce sens	Amorce antisens
SEQ ID N°37: SPARC	SEQ ID N°48 : 5'-CACATTAGGC TGTTGGTTCA AACT-3'	SEQ ID N°49 : 5'-CAGGATGCGC TGACCACTT-3'
SEQ ID N°2: UBE2C	SEQ ID N°50 : 5'-TCCTCACGCC CTGCTATCA-3'	SEQ ID N°51 : 5'-TTCAGGATGT CCAGGCATAT GT-3'
SEQ ID N°3: IGFBP7	SEQ ID N°52 : 5'-TGTCCTCATC TGGAACAAGG-3'	SEQ ID N°53 : 5'-GGCAGGAGTT CTGTCCTTTG-3'
SEQ ID N°7: clone FEBRA2000874	SEQ ID N°54 : 5'-TTTACATCCA GAGGCACGAC-3'	SEQ ID N°55 : 5'-CACGATGTCA GCAAACAGG-3'
SEQ ID N°8: TRIM28	SEQ ID N°56 : 5'-CAGGAAGGCT ATGGCTTTGG-3'	SEQ ID N°57 : 5'-CCGTTTCACA CCTGACACAT G-3'
SEQ ID N°22: SNRBP	SEQ ID N°58 : 5'-GCTGGACCGG AAGTAGGTTT CT-3'	SEQ ID N°59 : 5'-GCCGCTACCG GAAATGC-3'
SEQ ID N°25: PMP22	SEQ ID N°60 : 5'-GAOCCAGTGC ATCCAACAG A-3'	SEQ ID N°61 : 5'-GTGTGCGCGT AAAGCTTCAC-3'
SEQ ID N°29: TRIM2	SEQ ID N°62 : 5'-CAGTAACAAC CAATGTGTGC AG-3'	SEQ ID N°63 : 5'-TGCCAAAACG ACTTTTGAAC-3'
SEQ ID N°34: EPB41L3	SEQ ID N°64 : 5'-GTGGACCCT GCTAAGGAAA-3'	SEQ ID N°65 : 5'-CAGATAGTTG GGCAGGGTCT-3'
Gène de ménage HPRT1	SEQ ID N°66 : 5'-CACTGGCAAA ACAATGCAGA CT-3'	SEQ ID N°67 : 5'-CGACCTTGAC CATCTTTGGA TT-3'

Le volume total de réaction était de 15 µl. L'amplification en PCR a été réalisée en microplaques 96 puits, par l'utilisation du système ABI Prism 7000 Sequence Detection (Applied BioSystem USA). Le gène de référence HPRT1 ainsi que le gène cible étaient

analysés simultanément. Après 10 min de dénaturation à 95°C, l'amplification a été réalisée selon les conditions suivantes : 40 cycles de 15 secondes à 95°C suivie de 1 minutes à 60°C. Les expériences ont été réalisées en duplicat. La quantification a été réalisée par l'utilisation de la méthode des courbes standards et l'utilisation de la méthode comparative CT telle que recommandé par le fabricant. Les courbes standards ont été obtenues à partir de dilution d'ADNc de lignées cellulaires de neuroblastome, et réalisées pour chaque PCR. L'expression du gène cible a été déterminée par l'utilisation de ces courbes standards. L'expression relative de chaque gène cible a été définie par comparaison avec l'expression du gène de référence. Les tests de corrélation de Pearson et Spearman ont été utilisés pour calculer la corrélation entre les résultats obtenus sur puce, et les résultats obtenus par RT-PCR.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci dessous.

	Test de Spearman	Test de Pearson
SEQ ID N°37: SPARC	p=0,0008	p=0,0163
SEQ ID N°2: UBE2C	p<0,0001	p<0,0001
SEQ ID N°3: IGFBP7	p=0,004	p=0,0977
SEQ ID N°7	p<0,0001	p= 0,001
SEQ ID N°8: TRIM28	p=0,0428	p=0,0058
SEQ ID N°22: SNRBP	p= 0,0664	p= 0,503
SEQ ID N°25: PMP22	p=0,021	p=0,0079
SEQ ID N°29: TRIM2	p=0,2983	p=0,232
SEQ ID N°34: EPB41L3	p=0,0123	p=0,0606

Ces résultats montraient une bonne corrélation ($p < 0,05$) des résultats obtenus sur puce et par RT PCR, concernant en particulier les gènes de SEQ ID N°2, 7, 8, et 25, suggérant que ces 4 gènes sont particulièrement pertinents pour le pronostic du neuroblastome.

Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée des 37 gènes du tableau 2 pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 1. On observe sur ce dendrogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

Dans l'objectif de valider le pouvoir de discrimination du profil d'expression de ces 37 gènes, 6 tumeurs supplémentaires de patients «test » ont été analysées sans connaissance préalable de leur pronostic, et classées comme étant de bon pronostic «BP-test » ou de mauvais pronostic «MP-test » en fonction de l'analyse de leur profil d'expression. Leur bon classement a été vérifié ensuite selon leurs propriétés cliniques : tous les échantillons « tests » analysés en aveugle par l'analyse de l'expression de 37 gènes avaient été correctement classés dans le groupe de patients de mauvais pronostic « test-MP » ou dans le groupe de patients de bon pronostic « test-BP ». Ceci confirme que l'analyse de l'expression de ces 37 gènes est un bon outil pour le pronostic du neuroblastome.

A titre indicatif, l'oncogène N-MYC a également été utilisée comme outil de pronostic. L'utilisation de ce gène mettait en évidence 5 patients de mauvais pronostic (MP). Toutefois, 3 patients étaient également de mauvais pronostic alors qu'aucune augmentation de l'expression de l'oncogène N-MYC n'ait été observée, suggérant que l'analyse unique de ce gène n'est pas suffisant pour le pronostic du neuroblastome.

Les inventeurs ont également défini des panels de gènes plus restreint permettant également de discriminer les patients de bon et de mauvais pronostic.

Un premier panel comportait 19 gènes qui sont présentés dans le tableau 4. Les résultats sont exprimés par le ratio obtenu entre l'expression moyenne du gène chez des patients MP et l'expression du gène chez des patients BP (ratio MP / BP).

Tableau 4 - liste des 19 gènes exprimés différemment dans les neuroblastomes de patients BP et MP

SEQ ID N° .	Description de la séquence	N° Genbank	Ratio MP/BP
1	Flap structure-specific endonuclease 1 (FEN1)	NM_004111	2,7
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019	2,9
3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553	0,2
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874, correspondant au gène codant l'adenylate cyclase 1 (brain)	AK055343 / NM_021116	0,3
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548	1,8
9	Likely ortholog of mouse tumor differentially expressed 1, like (TDE1L)	NM_020755	0,5
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831	0,4
14	RuvB-like 2 (E. coli)(RUVBL2)	NM_006666	2,1
16	RNA binding protein S1, serine-rich domain (RNPS1), transcript variant 1	NM_006711	1,6
20	Structure specific recognition protein 1 (SSRP1)	NM_003146	2,0
21	Collagen, type VI, alpha 3 (COL6A3), transcript variant 1	NM_004369	0,2
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1 (SNRPB)	NM_003091	1,7
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304	0,3
27	KIAA0436 mRNA, partial cds	AB007896	0,5
29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271	0,4
31	Polypyrimidine tract binding protein 1 (PTBP1), transcript variant 1	NM_002819	2,1
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3	NM_012307	0,2
36	Fucosidase, alpha-L- 1, tissue (FUCA1)	NM_000147	0,2
37	Secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin) (SPARC)	NM_003118	0,2

Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée de ces 19 gènes pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 2. On observe sur ce dendogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

Dans l'objectif de valider le pouvoir de discrimination de ces 19 gènes, 6 tumeurs de patients « test » ont été analysées sans connaissance préalable de leur pronostic. Ainsi, les six tumeurs « MP-test » et « BP-test » présentées dans la figure 3 sont des tumeurs qui ont

été analysés « en aveugle ». Leur bon classement a été vérifié selon leur propriété clinique : tous les patients « MP-test » classés en fonction de leur profil d'expression comme patients de mauvais pronostic s'avéraient être des patients de mauvais pronostic et tous les patients « BP-test » classés en fonction de leur profil d'expression comme patients de bon pronostic s'avéraient être des patients de bon pronostic.

D'une façon comparable, un deuxième panel comportait 16 gènes tels que présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 - liste des 16 gènes exprimés différemment dans les neuroblastomes de patients BP et MP

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank
1	Flap structure-specific endonuclease 1 (FEN1)	NM_004111
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019
3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874, correspondant au gène codant l'adenylate cyclase 1 (brain)	AK055343 / NM_021116
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548
9	Likely ortholog of mouse tumor differentially expressed 1, like (TDE1L)	NM_020755
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831
20	Structure specific recognition protein 1 (SSRP1)	NM_003146
21	Collagen, type VI, alpha 3 (COL6A3), transcript variant 1	NM_004369
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1 (SNRPB)	NM_003091
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304
29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271
31	Polypyrimidine tract binding protein 1 (PTBP1), transcript variant 1	NM_002819
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3 (EPB41L3)	NM_012307
36	Fucosidase, alpha-L-1, tissue (FUCA1)	NM_000147
37	Secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin) (SPARC)	NM_003118

Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée de ces 16 gènes pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 3. On observe sur ce dendrogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe

permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

Un troisième panel comportait 12 gènes tels que présentés dans le tableau 6.

5 **Tableau 6 - liste des 12 gènes exprimés différemment dans les neuroblastomes de patients BP et MP**

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019
3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874, correspondant au gène codant l'adenylate cyclase 1 (brain)	AK055343 / NM_021116
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831
20	Structure specific recognition protein 1 (SSRP1)	NM_003146
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1 (SNRPB)	NM_003091
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304
29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271
31	Polypyrimidine tract binding protein 1 (PTBP1), transcript variant 1	NM_002819
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3 (EPB41L3)	NM_012307
37	Secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin) (SPARC)	NM_003118

Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée de ces 12 gènes pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 4. On observe sur ce dendrogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

Un quatrième panel comportait 9 gènes tels que présentés dans le tableau 7.

15 **Tableau 7 - liste des 9 gènes exprimés différemment dans les neuroblastomes de patients BP et MP**

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019

3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874, correspondant au gène codant l'adenylate cyclase 1 (brain)	AK055343 / NM_021116
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1	NM_003091
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304
29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3 (EPB41L3)	NM_012307

Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée de ces 9 gènes pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 5. On observe sur ce dendrogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant

5 de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

Le pouvoir de discrimination de tous ces panels de gènes a été validé avec des tumeurs « tests » tels que décrit précédemment : tous les patients « MP-test » classés en fonction de leur profil d'expression comme patients de mauvais pronostic s'avéraient être des patients

10 de mauvais pronostic et tous les patients « BP-test » classés en fonction de leur profil d'expression comme patients de bon pronostic s'avéraient être des patients de bon pronostic.

Ces résultats démontrent que le pronostic d'un neuroblastome peut être déterminé par

15 l'analyse de l'expression de tout ou partie des 37 gènes de séquence SEQ ID N°1 à 37. En particulier, l'analyse de l'expression des 9 gènes de SEQ ID N°2 ; 3 ; 7 ; 8 ; 10 ; 22 ; 25 ; 29 ; et 34 permet de discriminer très efficacement les patients de bon et de mauvais pronostic.

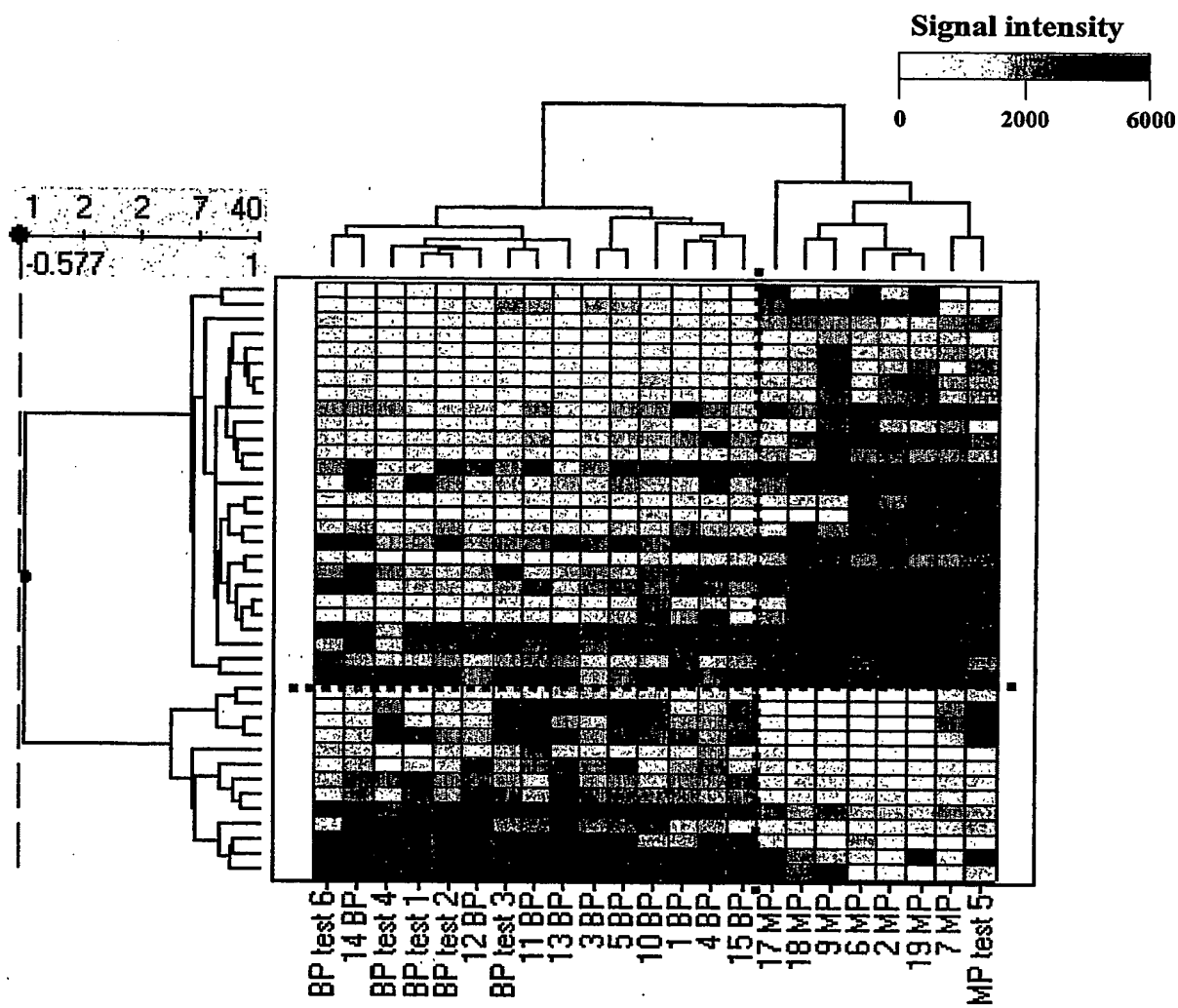
REVENDICATIONS

1. Procédé pour le pronostic du neuroblastome chez un patient atteint du neuroblastome caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
 - 5 a. on extrait du matériel biologique d'un échantillon biologique prélevé chez le patient,
 - b. on met en contact le matériel biologique avec au moins un réactif spécifique choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37, étant entendu que
10 lorsque que le gène cible présente une séquence nucléique ayant l'une des SEQ ID N°11, 17 ou 37, on met en contact le matériel biologique avec au moins deux réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37,
 - 15 c. on détermine l'expression d'au moins un desdits gènes cibles, étant entendu que lorsque que le gène cible présente une séquence nucléique ayant l'une des SEQ ID N°11, 17 ou 37, on détermine l'expression d'au moins deux desdit gènes cibles.
- 20 2. Procédé pour le pronostic du neuroblastome selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'échantillon biologique prélevé chez le patient est un échantillon tissulaire.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que le matériel biologique extrait lors de l'étape a) comprend des acides nucléiques.
- 25 4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le au moins un réactif spécifique de l'étape b) comprend au moins une sonde d'hybridation

5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que la au moins une sonde d'hybridation est immobilisée sur un support.
6. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le support est une biopuce.
- 5
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 37 réactifs spécifiques choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37 et on
- 10 détermine, lors de l'étape c, l'expression d'au moins 37 desdits gènes cibles.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 19 réactifs spécifiques choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une
- 15 séquence nucléique ayant la SEQ ID N°1 ; SEQ ID N°2; SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°9; SEQ ID N°10; SEQ ID N°14; SEQ ID N°16; SEQ ID N°20; SEQ ID N°21; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°27; SEQ ID N°29; SEQ ID N°31; SEQ ID N°34; SEQ ID N°36 ou SEQ ID N°37 et on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au moins 19 desdits gènes cibles.
- 20
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 9 réactifs spécifiques choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une
- 25 séquence nucléique ayant la SEQ ID N°2; SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°10; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°29; SEQ ID N°34; ou SEQ ID N°37 et on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au moins 9 desdits gènes cibles.

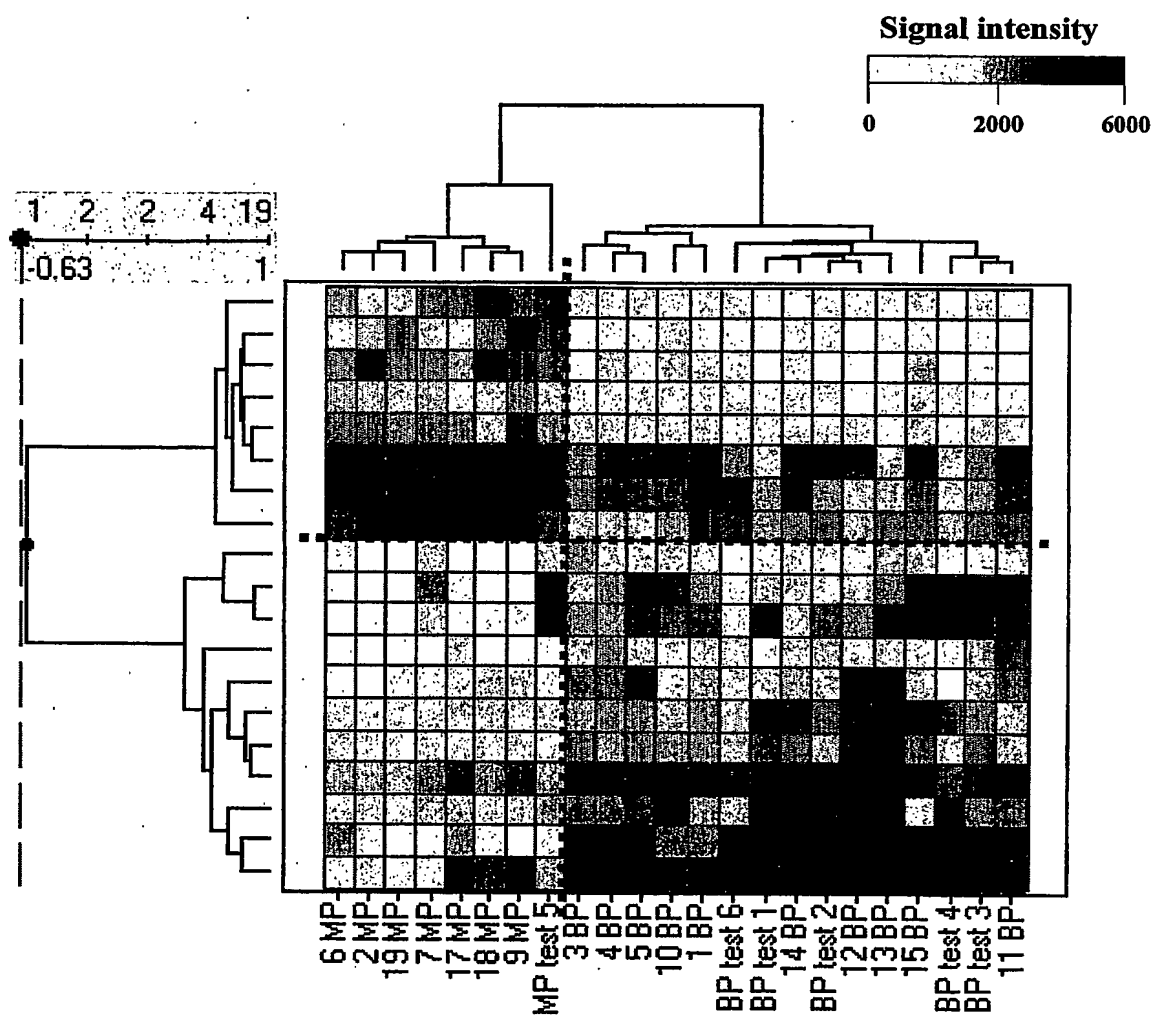
1/5

Figure 1



2/5

Figure 2



3/5

Figure 3

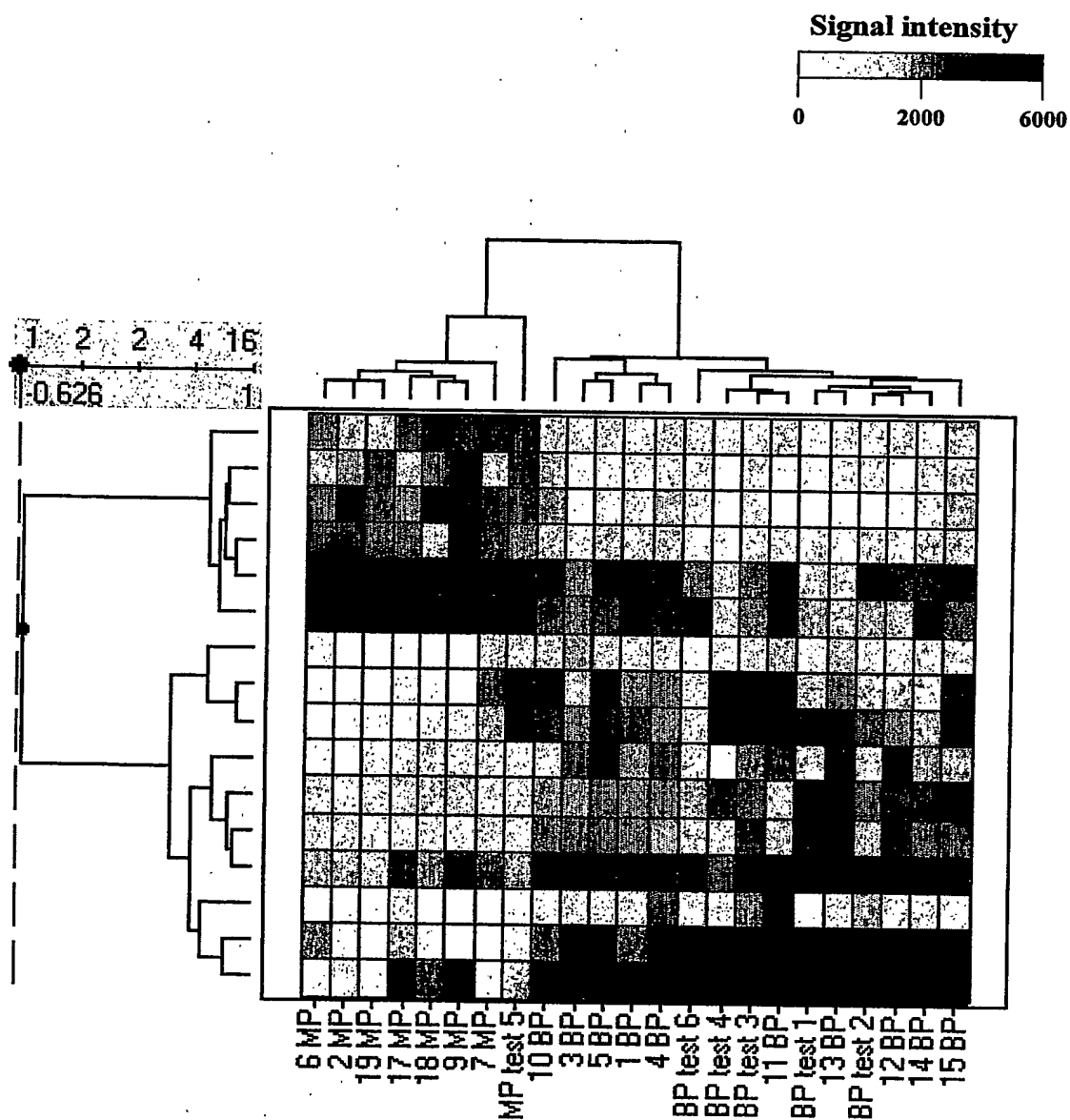
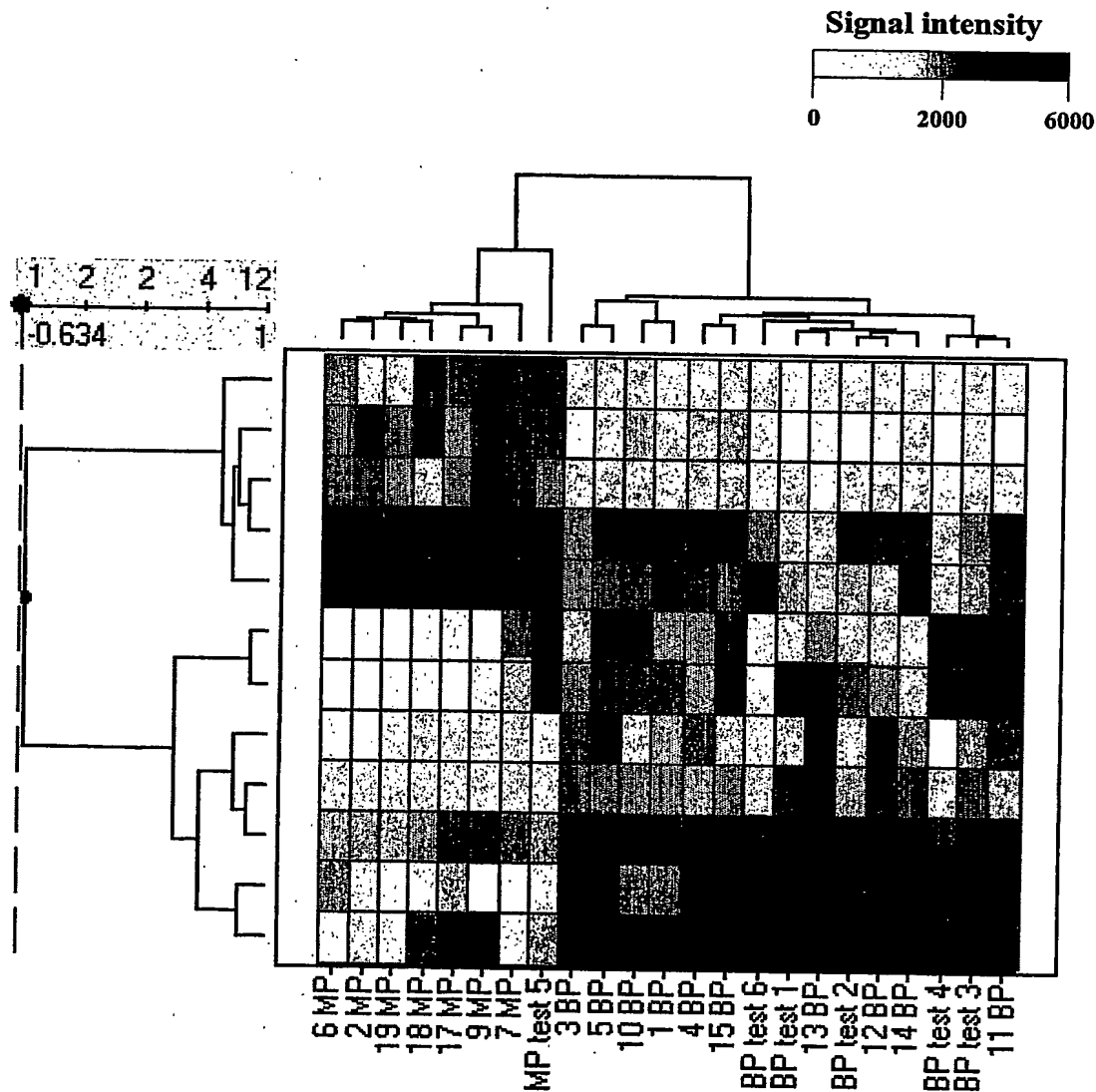
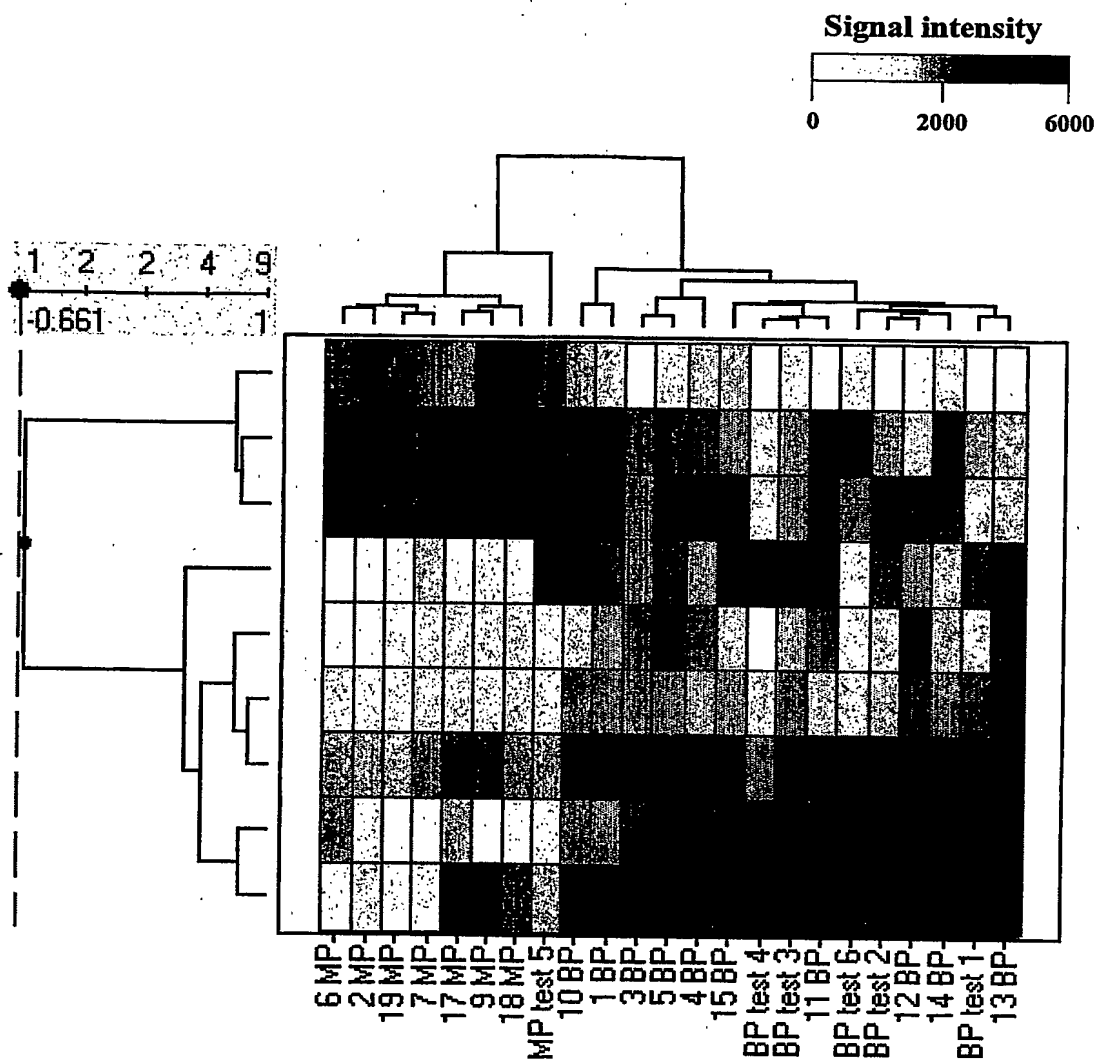


Figure 4



5/5

Figure 5



SEQUENCE LISTING

<110> BIOMERIEUX SA / CENTRE LEON BERARD

<120> Procédé pour le pronostic du neuroblastome

<130> Unknown

<160> 67

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 2265

<212> DNA

<213> Homo sapiens

```

<400> 1
agtcctgcga tttcgggtgt agagggagca ggggcctgcg gggacctggt gtgggtggag      60
tggggacaag cggtggagaa gggtagcca gggtagctga gagactctgt tctccctgga      120
gggactgggt gccatgagag cagccgtctg aggggacgca gcctgcacta cgcgccccaa      180
gaggctgtgc gtggcgagca ggtcacgtga cgggagcgcg ggctttggaa ggcggctgaa      240
cgtcaggcca cccgccgcta agctgagaag ggagagcgag cttaggaccg cctgcccggg      300
gcaaccccgga accaagcttt agccgccgag gccgcgtgtc ccaaaggcca gtcattccctc      360
ctctgtgttg ccatgggaat tcaaggcctg gccaaactaa ttgctgatgt ggcccccagt      420
gccatccggg agaatgacat caagagctac tttggccgta aggtggccat tgatgcctct      480
atgagcattt atcagttcct gattgctgtt cgccagggtg gggatgtgct gcagaatgag      540
gagggtgaga ccaccagcca cctgatgggc atgttctacc gcaccattcg catgatggag      600
aacggcatca agcccgtgta tgtctttgat ggcaagccgc cacagctcaa gtcaggcgag      660
ctggccaaac gcagtgagcg gcgggctgag gcagagaagc agctgcagca ggctcaggct      720
gctggggccg agcaggaggt ggaaaaattc actaagcggc tggatgaagg cactaagcag      780
cacaatgatg agtgcaaaca tctgctgagc ctcatgggca tcccttatct tgatgcaccc      840
agtgaggcag aggccagctg tgctgccctg gtgaaggctg gcaaagtcta tgctgcggct      900
accgaggaca tggactgcct caccttcggc agccctgtgc taatgcgaca cctgactgcc      960
agtgaagcca aaaagctgcc aatccaggaa ttccacctga gccggattct gcaggagctg     1020
ggcctgaacc aggaacagtt tgtggatctg tgcatcctgc taggcagtga ctactgtgag     1080

```

```

agtatccggg gtattgggcc caagcgggct gtggacctca tccagaagca caagagcatc 1140
gaggagatcg tgcggcgact tgaccccaac aagtaccctg tgccagaaaa ttggctccac 1200
aaggaggctc accagctctt cttggaacct gaggtgctgg acccagagtc tgtggagctg 1260
aagtggagcg agccaaatga agaagagctg atcaagttca tgtgtggtga aaagcagttc 1320
tctgaggagc gaatccgcag tggggtcaag aggctgagta agagccgcca aggcagcacc 1380
cagggccgcc tggatgattt cttcaaggty accggctcac tctcttcagc taagcgcaag 1440
gagccagaac ccaagggatc cactaagaag aaggcaaaga ctggggcagc agggaagttt 1500
aaaaggggaa aataaatgtg tttcccccatt atacctcctt caccacagaa tatttgccgt 1560
cttgtaccct taagagctac agctagagaa accttcacgg ggtggagaga ggattctaag 1620
gcttttctag cgtgaccctt ttcagtagtg ctatgccctt ttttacttga tcttaatggc 1680
aagaaggcca cagaggctact tttccttttt tagctcagga aaatatgtca ggctcaaacc 1740
acttctcagg cagtttaatg gacactaagt ccattgttac atgaaagtga tagatagcaa 1800
caagtttttg agaagagaga gggagataaa aggggggagac aaaagatgta cagaaatgat 1860
ttcctggctg gccaactggg ggccagtggg aggtgatggg ggacctagac tgtgcttttc 1920
tgtcttgttc agccttgacc caccttgaga gagagccacc aggaaggcgc atcttagcag 1980
atgggaggaa ctgctgagag aagatgggca gaaagctgga gcccttgag ttggctgtgt 2040
ctgtgtttgt gactgattac tggctgtgtc ttgggtgggc agaaactcga acttgctatg 2100
taatttgtgt ctagttattc agaggagtaa gatggtgatg ttcacctggc aatcagctga 2160
gttgagactt tggaataaga cactggtttt catgcgctgt ttttgtttta aagttatgaa 2220
gaaaaaagtc aataaaattc taaaagtaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2265

```

<210> 2

<211> 783

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

ggcacgagcg agttcctgtc tctctgcaa cgccgcccgg atggcttccc aaaaccgcga 60
cccagccgcc actagcgtcg ccgcccggc taaaggagct gagccgagcg ggggcgcccgc 120
ccggggtccg gtgggcaaaa ggctacagca ggagctgatg accctcatga tgtctggcga 180
taaagggtatt tctgccttcc ctgaatcaga caaccttttc aaatgggtag ggaccatcca 240
tggagcagct ggaacagtat atgaagacct gaggtataag ctctcgctag agttccccag 300
tggctaccct tacaatgcgc ccacagtga gttcctcacg ccctgctatc accccaacgt 360
ggacaccagc ggtaacatat gcctggacat cctgaaggaa aagtgggtctg ccctgtatga 420
tgtcaggacc attctgctct ccatccagag cttcttagga gaacccaaca ttgatagtcc 480
cttgaacaca catgctgccg agctctggaa aaacccaca gcttttaaga agtacctgca 540

```

```

agaaacctac tcaaagcagg tcaccagcca ggagccctga cccaggctgc ccagcctgtc 600
cttgtgtcgt ctttttaatt tttccttaga tggctgtgcc tttttgtgat ttctgtatag 660
gactctttat cttgagctgt ggtatttttg ttttgttttt gtcttttaaa ttaagcctcg 720
gttgagccct tgtatatata ataatgcat ttttgcctt ttttaaaaaa aaaaaaaaaa 780
aaa 783

```

<210> 3

<211> 1124

<212> DNA

<213> Homo sapiens

```

<400> 3
gccgctgcca ccgcaccccg ccatggagcg gccgtcgtg cgcgccctgc tcctcggcgc 60
cgctgggctg ctgtctctgc tcctgcccct ctctcttcc tcctcttcgg acacctgcgg 120
cccctgcgag ccggcctcct gcccgcccct gccccgctg ggctgcctgc tgggcgagac 180
ccgcgacgcg tgcggctgct gccctatgtg cgcccgcggc gagggcgagc cgtgcggggg 240
tggcggcgcc ggcagggggg actgcgcgcc gggcatggag tgcgtgaaga gccgcaagag 300
gcggaagggg aaagccgggg cagcagccgg cgggccgggt gtaagcggcg tgtgcgtgtg 360
caagagccgc taccgggtgt gcggcagcga cggcaccacc taccgagcg gctgccagct 420
gcgcgccgcc agccagaggg ccgagagccg cggggagaag gccatcacc aggtcagcaa 480
gggcacctgc gagcaaggtc cttccatagt gacgcccccc aaggacatct ggaatgtcac 540
tggtgcccag gtgtacttga gctgtgaggt catcggaatc ccgacacctg tcctcatctg 600
gaacaaggta aaaaggggtc actatggagt tcaaaggaca gaactcctgc ctggtgaccg 660
ggacaacctg gccattcaga cccgggggtg ccagaaaaag catgaagtaa ctggctgggt 720
gctggtatct cctctaagta aggaagatgc tggagaatat gagtgccatg catccaattc 780
ccaaggacag gcttcagcat cagcaaaaat tacagtgggt gatgccttac atgaaatacc 840
agtgaaaaaa ggtgaagggt ccgagctata aacctccaga atattattag tctgcatggt 900
taaaagtagt catggataac tacattacct gttcttgctt aataagtttc ttttaatcca 960
atccactaac actttagtta tattcactgg ttttacacag agaaatacaa aataaagatc 1020
acacatcaag actatctaca aaaatttatt atatatttac agaagaaaag catgcatatc 1080
attaaacaaa taaaatactt tttatcacia aaaaaaaaaa aaaa 1124

```

<210> 4

<211> 5084

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4
 agcaccacgg cagcaggagg tttcggctaa gttggaggta ctggccacga ctgcatgccc 60
 gcgcccgccca ggtgatacct ccgccggtga cccaggggct ctgcgacaca aggagtctgc 120
 atgtctaagt gctagacatg ctcagctttg tggatacgcg gactttgttg ctgcttgca 180
 taaccttatg cctagcaaca tgccaatctt tacaagagga aactgtaaga aagggccag 240
 ccggagatag aggaccacgt ggagaaagg gtcaccagg ccccccaggc agagatgggtg 300
 aagatgggtcc cacaggccct cctgggtccac ctgggtcctcc tggccccctt ggtctcgggtg 360
 ggaactttgc tgctcagtat gatggaaaag gaggttggact tggccctgga ccaatgggct 420
 taatgggacc tagaggccca cctgggtgcag ctggagcccc aggccctcaa ggtttccaag 480
 gacctgtctg tgagcctggt gaacctggtc aaactgggtcc tgcaagggtc cgtgggtccag 540
 ctggccctcc tggcaaggct ggtgaagatg gtcaccctgg aaaaccgga cgacctgggtg 600
 agagaggagt tgttgacca cagggtgctc gtggtttccc tggaaactcct ggacttcctg 660
 gcttcaaagg cattagggga cacaatggtc tggatggatt gaaggacag cccggtgctc 720
 ctggtgtgaa ggggtgaacct ggtgcccctg gtgaaaatgg aactccaggc caaacaggag 780
 cccgtgggct tcctggtgag agaggacgtg ttggtgcccc tggcccagct ggtgcccgtg 840
 gcagtgatgg aagtgtgggt cccgtgggtc ctgctgggtc cattgggtct gctggccctc 900
 caggcttccc aggtgcccct ggcccaagg gtgaaattgg agctgttgg aacgctgggtc 960
 ctgctgggtc cgccgggtccc cgtggtgaag tgggtcttcc aggcctctcc ggccccgtg 1020
 gacctcctgg taatcctgga gcaaacggcc ttactgggtc caagggtgct gctggccttc 1080
 ccggcgttgc tgggggtccc ggcctccctg gaccccgcg tattcctggc cctgttgggtg 1140
 ctgccggtgc tactgggtgc agaggacttg ttggtgagcc tgggtccagct ggctccaaag 1200
 gagagagcgg taacaagggt gagcccggtc ctgctgggccc ccaagggtcct cctgggtccca 1260
 gtggtgaaga aggaaagaga ggcctaata gggaaagctg atctgccggc cctccaggac 1320
 ctctggggtc gagaggtagt cctggttctc gtggtcttcc tggagctgat ggcagagctg 1380
 gcgtcatggg ccctcctggt agtcgtgggt caagtggccc tgctggagtc cgaggaccta 1440
 atggagatgc tggtcgccct ggggagcctg gtctcatggg acccagaggc cttcctgggt 1500
 cccctggaaa tatcggtccc gctggaaaag aaggctcctg cggcctccct ggcacgacg 1560
 gcaggcctgg cccaattggc ccagctggag caagaggaga gcctggcaac attggattcc 1620
 ctggacccaa aggccccact ggtgatcctg gcaaaaacgg tgataaaggc catgctgggtc 1680
 ttgctgggtc tcgggggtgct ccaggctcct atggaaacaa tgggtgctcag ggacctcctg 1740
 gaccacaggg tgttcaagggt ggaaaagggt aacagggtcc cgctgggtcct ccaggcttcc 1800
 agggctctgc tggccccctc ggtcccgtg gtgaagttgg caaacaggga gaaaggggtc 1860
 tccatggtga gtttgggtct cctggtcctg ctggtccaag aggggaacgc ggtccccag 1920
 gtgagagtgg tgctgccggt cctactgggt ctattggaag ccgaggtcct tctggacccc 1980
 cagggcctga tggaaacaag ggtgaacctg gtgtggttgg tgctgtgggc actgctgggtc 2040

catctggtcc	tagtggactc	ccaggagaga	gggtgctgc	tggcatacct	ggaggcaagg	2100
gagaaaaggg	tgaacctggt	ctcagagggtg	aaattggtaa	ccctggcaga	gatggtgctc	2160
gtggtgctca	tggtgctgta	ggtgcccctg	gtcctgctgg	agccacaggt	gaccggggcg	2220
aagctggggc	tgctggtcct	gctggtcctg	ctggtcctcg	gggaagccct	ggtgaacgtg	2280
gcgaggctcg	tcctgctggc	cccaacggat	ttgtggtcc	ggctggtgct	gctggtcaac	2340
cgggtgctaa	aggagaaaga	ggagccaaag	ggcctaaggg	tgaaacgggt	gttggtggtc	2400
ccacaggccc	cggtggagct	gctggcccag	ctggtccaaa	tgggtccccc	ggtcctgctg	2460
gaagtctggt	tgatggaggc	ccccctggta	tgactggttt	ccctggtgct	gctggacgga	2520
ctggtccccc	aggacctct	ggtatttctg	gccctcctgg	tccccctggt	cctgctggga	2580
aagaagggct	tcgtggctcct	cgtggtgacc	aaggctccagt	tggccgaact	ggagaagtag	2640
gtgcagttgg	tccccctggc	ttcgctggtg	agaaggggtcc	ctctggagag	gctggtactg	2700
ctggacctcc	tggcactcca	ggtcctcagg	gtcttcttgg	tgctcctggt	attctgggtc	2760
tccctggctc	gagagggtga	cgtggtctac	ctggtgttgc	tgggtgctgtg	ggtgaacctg	2820
gtcctcttgg	cattgccggc	cctcctgggg	cccgtggtcc	tcctggtgct	gtgggtagtc	2880
ctggagtcaa	cggtgctcct	ggtgaagctg	gtcgtgatgg	caaccctggg	aacgatggtc	2940
ccccaggctc	cgatggtcaa	cccggacaca	agggagagcg	cggttaccct	ggcaatattg	3000
gtcccgttgg	tgctgcaggt	gcacctggtc	ctcatggccc	cgtagggctc	gctggcaaac	3060
atggaaaccg	tggtgaaact	ggtccttctg	gtcctgttgg	tcctgctggt	gctgttggtc	3120
caagagggtcc	tagtggccca	caaggcattc	gtggcgataa	gggagagccc	ggtgaaaagg	3180
ggcccagagg	tcttcctggc	ttaaagggtg	acaatggatt	gcaagggtctg	cctggtatcg	3240
ctggtcacca	tggatgatcaa	ggtgctcctg	gctccgtggg	tcctgctggt	cctagggggc	3300
ctgctggtcc	ttctggccct	gctggaaaag	atggtcgcac	tggacatcct	ggtacggttg	3360
gacctgctgg	cattcgaggc	cctcaggggtc	accaaggccc	tgctggcccc	cctggtcccc	3420
ctggccctcc	tggacctcca	ggtgtaagcg	gtggtggtta	tgactttggt	tacgatggag	3480
acttctacag	ggctgaccag	cctcgctcag	caccttctct	cagaccaag	gactatgaag	3540
ttgatgctac	tctgaagtct	ctcaacaacc	agattgagac	ccttcttact	cctgaaggct	3600
ctagaaagaa	cccagctcgc	acatgccgtg	acttgagact	cagccacca	gagtggagca	3660
gtggttacta	ctggattgac	cctaaccaag	gatgcactat	ggatgctatc	aaagtatact	3720
gtgatttctc	tactggcgaa	acctgtatcc	gggcccaccc	tgaaacatc	ccagccaaga	3780
actggtatag	gagctccaag	gacaagaaac	acgtctggct	aggagaaact	atcaatgctg	3840
gcagccagtt	tgaatataat	gtagaaggag	tgacttccaa	ggaaatggct	acccaacttg	3900
ccttcatgct	cctgctggcc	aactatgcct	ctcagaacat	cacctaccac	tgcaagaaca	3960
gcattgcata	catggatgag	gagactggca	acctgaaaaa	ggctgtcatt	ctacagggtc	4020
ctaatgatgt	tgaacttggt	gctgagggtc	acagcaggtt	cacttacact	gttctttag	4080
atggctgctc	taaaagaca	aatgaatggg	gaaagacaat	cattgaatac	aaaacaata	4140

```

agccatcacg cctgcccttc cttgatattg cacctttgga catcgggtgg gctgaccatg 4200
aattctttgt ggacattggc ccagtctgtt tcaaataaat gaactcaatc taaattaaaa 4260
aagaaagaaa ttgaaaaaa ctttctcttt gccatttctt cttcttcttt tttaactgaa 4320
agctgaatcc ttccatttct tctgcacatc tacttgctta aattgtgggc aaaagagaaa 4380
aagaaggatt gatcagagca ttgtgcaata cagtttcatt aactccttcc cccgctcccc 4440
caaaaatttg aatttttttt tcaacactct tacacctgtt atggaaaatg tcaacctttg 4500
taagaaaacc aaaataaaaa ttgaaaaata aaaaccataa acatttgcac cacttggtggc 4560
ttttgaatat cttccacaga gggaagttaa aaacccaaac ttccaaagg ttaaactacc 4620
tcaaaacact ttcccatgag tgtgatccac attgttaggt gctgacctag acagagatga 4680
actgagggcc ttgttttgtt ttgttcataa tacaagggtg ctaattaata gtatttcaga 4740
tacttgaaga atgttgatgg tgctagaaga atttgagaag aaatactcct gtattgagtt 4800
gtatcgtgtg gtgtattttt taaaaaattt gatttagcat tcatattttc catcttattc 4860
ccaattaaaa gtatgcagat tatttgccca agttgtcct cttcttcaga ttcagcattt 4920
gttctttgcc agtctcattt tcatcttctt ccatggttcc acagaagctt tgtttcttgg 4980
gcaagcagaa aaattaaatt gtacctattt tgtatatgtg agatgtttaa ataaattgtg 5040
aaaaaatga aataaagcat gtttggtttt caaaagaac atat 5084

```

<210> 5

<211> 2518

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

```

cttcgggtgt acgtgctccg ggatcttcag caccgcggc cgccatcgcc gtcgcttggc 60
ttcttctgga ctcatctgcg ccacttgctc gttcacact ccgccgccat catggtgaag 120
ctcgcgaagg caggtaaaaa tcaagggtgac cccaagaaaa tggctcctcc tccaaaggag 180
gtagaagaag atagtgaaga tgaggaaatg tcagaagatg aagaagatga tagcagtgga 240
gaagagggtcg tcatacctca gaagaaaggc aagaaggctg ctgcaacctc agcaaagaag 300
gtggtcgttt cccaacaaa aaaggttgca gttgccacac cagccaagaa agcagctgtc 360
actccaggca aaaaggcagc agcaacacct gccagaaga cagttacacc agccaaagca 420
gttaccacac ctggcaagaa gggagccaca ccaggcaaag cattggtagc aactcctggt 480
aagaagggtg ctgccatccc agccaagggg gcaagaatg gcaagaatgc caagaaggaa 540
gacagtgatg aagaggagga tgatgacagt gaggaggatg aggaggatga cgaggacgag 600
gatgaggatg aagatgaaat tgaaccagca gcgatgaaag cagcagctgc tgcccctgcc 660
tcagaggatg aggacgatga ggatgacgaa gatgatgagg atgacgatga cgatgaggaa 720
gatgactctg aagaagaagc tatggagact acaccagcca aaggaaagaa agctgcaaaa 780

```

gttggttcctg	tgaaagccaa	gaacgtggct	gaggatgaag	atgaagaaga	ggatgatgag	840
gacgaggatg	acgacgacga	cgaagatgat	gaagatgatg	atgatgaaga	tgatgaggag	900
gaggaagaag	aggaggagga	agagcctgtc	aaagaagcac	ctggaaaacg	aaagaaggaa	960
atggccaaac	agaaagcagc	tcctgaagcc	aagaaacaga	aagtggagg	cacagaaccg	1020
actacggctt	tcaatctctt	tggttgaaac	ctaaacttta	acaaatctgc	tcctgaatta	1080
aaaactggta	tcagcgatgt	ttttgctaaa	aatgatcttg	ctgttgagg	gtcagaatt	1140
ggtatgacta	ggaaatttgg	ttatgtggat	tttgaatctg	ctgaagacct	ggagaaagcg	1200
ttggaactca	ctggtttgaa	agtctttggc	aatgaaatta	aactagagaa	acaaaaagga	1260
aaagacagta	agaaagagcg	agatgcgaga	acacttttgg	ctaaaaatct	cccttacaaa	1320
gtcactcagg	atgaattgaa	agaagtgttt	gaagatgctg	cggagatcag	attagtcagc	1380
aaggatggga	aaagtaaagg	gattgcttat	attgaattta	agacagaagc	tgatgcagag	1440
aaaacctttg	aagaaaagca	gggaacagag	atcgatgggc	gatctatttc	cctgtactat	1500
actggagaga	aaggtcaaaa	tcaagactat	agaggtggaa	agaatagcac	ttggagtggg	1560
gaatcaaaaa	ctctggtttt	aagcaacctc	tcctacagtg	caacagaaga	aactcttcag	1620
gaagtatttg	agaaagcaac	ttttatcaaa	gtaccccaga	acaaaatgg	caaatctaaa	1680
gggtatgcat	ttatagagtt	tgcttcattc	gaagacgcta	aagaagcttt	aaattcctgt	1740
aataaaaggg	aaattgaggg	cagagcaatc	aggctggagt	tgcaaggacc	caggggatca	1800
cctaagcca	gaagccagcc	atccaaaact	ctgtttgtca	aaggcctgtc	tgaggatacc	1860
actgaagaga	cattaaagga	gtcatttgac	ggctccgttc	gggcaaggat	agttactgac	1920
cgggaaactg	ggctctccaa	agggtttggg	tttgtagact	tcaacagtga	ggaggatgcc	1980
aaggaggcca	tggaagacgg	tgaaattgat	ggaaataaag	ttaccttgga	ctgggccaaa	2040
cctaagggtg	aaggtggcct	cggtgggtcgt	ggtggaggca	gaggcggtt	tggaggacga	2100
ggtggtggta	gaggaggccg	aggaggattt	ggtggcagag	gccggggagg	ctttggaggg	2160
cgaggaggct	tccgaggagg	cagaggagga	ggaggtgacc	acaagccaca	aggaaagaag	2220
acgaagtttg	aatagcttct	gtccctctgc	tttccctttt	ccatttgaaa	gaaaggactc	2280
tgggggtttt	actgttacct	gatcaatgac	agagccttct	gaggacattc	caagacagta	2340
tacagtcctg	tggtctcctt	ggaaatccgt	ctagttaaca	tttcaagggc	aataccgtgt	2400
tggttttgac	tgatatttca	tataaacttt	ttaaagagtt	gagtgataga	gctaaccctt	2460
atctgtaagt	tttgaattta	tattgtttca	tcccatgtac	aaaaccattt	tttcctac	2518

<210> 6

<211> 3677

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6
cgccctgcccc cccgccccgct cgcccccggt ccggactcct cctcctcctc ttctcgccat 60
tgcagttgga cccagcagcc cggcgcgcac cgctggctt ttgggggcag accccggcgg 120
gctgtggcag gagggcggcg gcggcggtg cggtcgaaga aggggacgcc gacaagagtt 180
gaagtattga taacaccaag gaactctatc acaatttgaa aagataagca aaagtttgat 240
ttccagacac tacagaagaa gtaaaaatgc gtccaatgcg aatttttgat aatgatgacc 300
gccatgtgat ggcaaagcat tcttccgttt atccaacaca agaggagctg gaggcagtcc 360
agaacatggt gtcccacacg gagcgggccc tcaaagctgt gtccgactgg atagacgagc 420
aggaaaaggg tagcagcagc caggcagagt ccgataacat ggatgtgccc ccagaggacg 480
acagtaaaga aggggctggg gaacagaaga cggagcacat gaccagaacc ctgcggggag 540
tgatgcgggt gggcctggtg gcaaagggcc tcctactcaa gggggacttg gatctggagc 600
tggtgctgct gtgtaaggag aagcccaca ccgcccctc ggacaagggt gccgacaacc 660
tgcccatcca gcttgctgct gtaacagaag acaagtacga aatactgcaa tctgtcgacg 720
atgctgcatg tgtgataaaa aacacaaaag agcctccatt gtccctgacc atccacctga 780
catccccctg tgtcagagaa gaaatggaga aagtattagc tggagaaacg ctatcagtca 840
acgaccccc ggacgttctg gacaggcaga aatgccttgc tgccctggcg tccctccgac 900
acgccaagtg gttccaggcc agagccaacg ggctgaagtc ttgtgtcatt gtgatccggg 960
tcttgaggga cctgtgact cgctgcccc cctggggtcc cctccgaggc tggcctctcg 1020
agctcctgtg tgagaaatcc attggcacgg ccaacagacc gatgggtgct ggcgaggccc 1080
tgcggagagt gctggagtgc ctggcgctcg gcatcgtgat gccagatggt tctggcattt 1140
atgacccttg tgaaaaagaa gccactgatg ctattgggca tctagacaga cagcaacggg 1200
aagatatcac acagagtgcg cagcacgcac tgcggctcgc tgccctcggc cagctccata 1260
aagtcctagg catggaccct ctgccttcca agatgcccc gaaaccaaag aatgaaaacc 1320
cagtggacta caccgttcag atcccaccaa gcaccaccta tgccattacg cccatgaaac 1380
gccaatgga ggaggacggg gaggagaagt cgccagcaa aaagaagaag aagattcaga 1440
agaaagagga gaaggcagag cccccccagg ctatgaatgc cctgatgcgg ttgaaccagc 1500
tgaagccagg gctgcagtac aagctgggtg cccagactgg gcccgctccat gcccccatct 1560
ttaccatgtc tgtggagggt gatggcaatt cattcgaggc ctctgggccc tccaaaaaga 1620
cggccaagct gcacgtggcc gttaagggtg tacaggacat gggcttgccg acgggtgctg 1680
aaggcaggga ctcgagcaag ggggaggact cggctgagga gaccgaggcg aagccagcag 1740
tggtggcccc tgccccagt gtagaagctg tctccacccc tagtgcggcc tttccctcag 1800
atgccactgc cgagcagggg ccgatcctga caaagcacgg caagaacca gtcattggagc 1860
tgaacgagaa gaggcgtggg ctcaagtacg agctcatctc cgagaccggg ggcagccacg 1920
acaagcgctt cgtcatggag gtcgaagtgg atggacagaa gttccaagggt gctggttcca 1980
acaaaaaggt ggcgaaggcc tacgctgctc ttgctgccct agaaaagctt ttccttgaca 2040
cccctctcgc ccttgatgcc aacaaaaaga agagagcccc agtaccgctc agagggggac 2100

```

cgaaatttgc tgctaagcca cataaccctg gcttcggcat gggaggcccc atgcacaacg 2160
aagtgccccc accccccaac cttcgagggc ggggaagagg cgggagcatc cggggacgag 2220
ggcgcgggag aggatttggg ggcgccaacc atggaggcta catgaatgcc ggtgctgggt 2280
atggaagcta tgggtacgga ggcaactcgg cgacagcagg ctacagtacg tttttcacag 2340
actgctacgg ctatcatgat tttgggtcct cctagagcgt ctaaaagtat tgcacacaaa 2400
atcaactttt tactccaatt tcctccaact ccaaaccaca aagtgtccgt gctgtgtccc 2460
tgtgtctcac tgggtttctc aaccgtggct tttcaccgca gcttgtctga aactcttagc 2520
ctgcagaatt taagacaatg gcagttttta tcgtgatttg cctttgaact tggccttatt 2580
gaagttcaca ataagtggaa aacaattttt tcagagaatg tttttttgtg cagaattgca 2640
cagaattcta gagacagcgt tgttcggcat caaggcaaaa gccacacctt gctttttatg 2700
gaaagcatta ctttttttaa agagacagac aatgacgcac tttaatctac ctttgtctta 2760
atttacagca ggttttgtat gaatttttaa ctttttaaca aactcccaaa tctggttgat 2820
gcctttgaca gtgatgaaaa cgatttcacc acatctgaat ccagagaaac cggctttttt 2880
tcttattgag agcatgttaa aacgttggga acatgtgggg aattgtatat tgcgctgaat 2940
taacttctcc cgcctcttgt aatgctctgg tgggttcttg tttgggaatg cgatattttg 3000
tggctgggtt agctagagag tgaactctca aaggatcaaa aactgtgctt ccattattag 3060
tgcaagaaac agacaggcct taaggggtag atgacgtgaa attttgcaag tcttaattac 3120
agctgcagat gcatgggatt ctggattttt ttgttgcttt ttagtttaat gggactttta 3180
aagtaattga ggagaaagaa ccgtgatgtt ccctgtttct ccagtaaagg actggctttt 3240
gcttgggcag aggtgggtgt gctgggtgtg cagctgccac agactccaaa ggcgtagaag 3300
tttgtgcaa cacacggagt cattctggct ctctgctgag gcccctgtt tctggcagg 3360
gccctccttg gaaactgggt ttggctctga tcagcgggtt tttttgcagc aaagcctgca 3420
tctgtgttga cttgcaagat tttgcgttta ttcaggcaaa aactgggtcaa aatggttact 3480
acatgatttg ttcccagagg tttgaacat tcagtgaac tttttaaaac tttgattgca 3540
tgatgtattt tttttttaga aagttattgt ttgagaataa tgtcttttta taccaggaaa 3600
atagttatcc tgaatgacgt tgaaaactcc ccctccctt ttttttttt taatcaatac 3660
atgtgaaagt aacaagc 3677

```

<210> 7

<211> 2901

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

```

ttgaaatcag gaaatcaggc cgggcgcagt ggctcatgcc tgtaagccca gcactttggg 60
aggcggaggc ggggtgatcc attgagggtca ggagctcaag accagcctgg tcaacatggt 120

```

gaaaccccgt ctctactaaa aatacaaaaa aaaaattagc tgggcgtgtt ggcgggagcc	180
tgtagtccca gctacacggg aggctaaggt gggagaattg cttgaacccg ggaggcggag	240
gttgacgtga gctgagattg caccattgca ctccagcctg ggcgacagag caagactctc	300
tcaaaaaaaaa aaaaaaagaa agaaagaaat cagaaaatcg accacagtgg tagccacctg	360
gcctaagtgt gtgtttttgt acctgacagg ggtcactcat tttaggcaca actccttcat	420
tctttgtgaa attagttagt ttccttctac ccgtcaccag attcaatatg ttctattaat	480
acaccgataa ccacagggga agggcacttg tcgctctccc acctggttac cacagtctcc	540
atgggtcttt tgccgtgacc acaataaag gaaacactca tcactagtat ctaagtcggg	600
ctttacagta actatgcacc ttctgtgtgc ttcacctcac tctctacttc aaacagccca	660
tggagggagg tattattata ctctttatgt tgacagtga gaatctgagg cccagagagg	720
ttggggactt gagtaaagtc acacagccct gagaggcagg accagggttc cattcctgct	780
ctatccagtt ccaagccctt gtgttttcca ttatgtttag tgcctctttg ctaacagcaa	840
catctgcaag atttgtgttg gttttgatgg agaactctag ctcatccaca tgctagtgcc	900
caagtgggtg agggggccacc tcagcaggtg ggttctgaat gcagccaagg ctgtccccgc	960
aatgggtgag actcgctcca actgcccgcc ctgagagcag gtgcctaagt cctccctggc	1020
actggcaggc cttacctcac attgctaaat taaagcaatg caattcctct tgggtaagag	1080
gaattcctcc ttctttacta actgatcccc agcaaggaaa taaaatgtta ggctttaaaa	1140
atccctactt tgtcatatca gactatattc taaaactata tttagcgaa acctgtcatt	1200
gcgtctaatt tcaaatatac agaatctcct taagagctgt tgccttattt ttttgtaaag	1260
cctctctgac atcaaatggg gagaaatggt ggcacctca gacaccctga aactacacac	1320
catttcttcc ctgctcagct tctgctcagg agttctgtga gctatgggaa ggccattggt	1380
tgtatttgct acttttactt tcatcttcct ctgctgtaga gccatttaat gttattgtca	1440
tatgctgctg gtgaggtaaa ggtgggtccg ggtgccttcc caggggtag aggatgttca	1500
aagggccgat ttcagcagga gttcagaggg cttatgatgg atggtagag atttgacaac	1560
caccagagca catgtgctct gaccctctcc tgggcattgg ttcctgctgg taccgggcgg	1620
ttcagacctt caaatagggt gctttcaaaa gagctttcag gcacttattg agaattaatg	1680
tttaaacaga cataatagcc tagatgaact cccaagagat ctattaaatc ttgtgggctg	1740
aataaatatc tcgtgcagga ctgtgcaaca gtagcccaga gcatcctgcc tgtgggcatc	1800
cacctccag gtgagggcag tgggaagctg gcccgcaggc agccagaact tgtttctcac	1860
ctcccaccag caacccccca cccaactctg ggccccaggc acacgaagca caagtctcag	1920
gggaccattc ccacattggg ggatcctgag ggagcccatc accgcctctt gcatacaact	1980
gtccactagg aggcacgccc agtgtgggag agatgtatgg tcttgcttc cacctgtaaa	2040
aactgcacat atgcaagcca ttgactctt ggaactgcat gccgtgaaaa ctctaatgg	2100
tgtggaactt agtttgaatt tgaaatcacg ccgcatgcac aaagggacag gccaggccc	2160
gacctcaggt catccgcccg ctggctgcag agcatccctg ggagccaagg cgaggcccg	2220

ggagcctgag ctttgtgtag ctcgagcttt gtgtagctcg tgcacttatt atgcaccacc 2280
 tcccttcagt caccactcct cttcctccgc catcctcatt tatactgatt gcacaccccc 2340
 cgctcaaaca acaatgtcct tattatgatg accatctcgt agtggtagat tccattccta 2400
 ttttaaggtaa gcccaaagcc cacttttgga ttttctcgac tgtccgagaa aagttgtgta 2460
 agcgctgagc ttcttctggg tttggctaga tagggttgtg tccctctatg gaatggagag 2520
 tgatgtgggc aagggtgtca ttttctcgca caatacaact cactgaggat gcttctgtag 2580
 aagtgagaaa cacgatgagt acattcagaa ttacaataac tcactctcac tgggtaactt 2640
 ctcagtatag atttgtatga tcaatacggg tctattttta tgtcaactga aactgtagg 2700
 gtaccttcca gtctttttca agattgttaa attgagacaa gtaattgaat aatttgcct 2760
 atttttattt taaaaaaagt gaatggactg aaatgttaaa tgtgaatga catttcttaa 2820
 ttgcaatttt tctactgagt gtttgcacta tactttctgg aatcttattt aacaaaaata 2880
 aagggaataa attgcttgac t 2901

<210> 8

<211> 3056

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

gcggggcggg ccggcggcgg aggcggggcc gcggagccag gagtgactag cagcagttgg 60
 ccgtgccgta gcagcgtccc gcgcgcggcg ggcagcggcc caggaggcgc gtggtgcggg 120
 tttcggcggc ggctgaggaa gaagcgcggg cggcgccttc gggaggcgag caggcagcag 180
 ttggccgtgc cgtagcagcg tcccgcgcg gcggggcagc ggcccaggag gcgcgtggcg 240
 gcgctcggcc tcgcggcggc ggcggcggca gcggcccagc agttggcggc gagcgcgtct 300
 gcgcctgcgc ggcggggccc gcgcccctcc tcccccttg ggcgcccccg gcggcgtgtg 360
 aatggcggcc tccgcggcgg cagcctcggc agcagcggcc tcggccgcct ctggcagccc 420
 gggcccgggc gagggctccg ctggcggcga aaagcgtcc accgcccctt cggccgcagc 480
 ctcggcctct gcctcagccg cggcgtcgtc gcccgcgggg gcgggcgccg aggcgtgga 540
 gctgctggag cactgcggcg tgtgcagaga gcgcctgcga cccgagaggg agccccgcct 600
 gctgccctgt ttgcactcgg cctgtagtgc ctgcttaggg cccgcggccc ccgccgccgc 660
 caacagctcg ggggacggcg gggcggcggg cgacggcacc gtggtggact gtcccgtgtg 720
 caagcaacag tgcttctcca aagacatcgt ggagaattat ttcatgcgtg atagtggcag 780
 caaggctgcc accgacgccc aggatgcgaa ccagtgtgc actagctgtg aggataatgc 840
 cccagccacc agctactgtg tggagtgtc ggagcctctg tgtgagacct gtgtagaggc 900
 gcaccagcgg gtgaagtaca ccaaggacca tactgtgcgc tctactgggc cagccaagtc 960
 tcgggatggt gaacgtactg tctattgcaa cgtacacaag catgaacccc ttgtgctgtt 1020

ttgtgagagc	tgtgatactc	tcacctgccg	agactgccag	ctcaatgccc	acaaggacca	1080
ccagtaccag	ttcttagagg	atgcagttag	gaaccagcgc	aagctcctgg	cctcactggt	1140
gaagcgccct	ggggacaaac	atgcaacatt	gcagaagagc	accaaggagg	ttcgcagctc	1200
aatccgccag	gtgtctgacg	tacagaagcg	tgtgcaagtg	gatgtcaaga	tggccatcct	1260
gcagatcatg	aaggagctga	ataagcgggg	ccgtgtgctg	gtcaatgatg	cccagaaggt	1320
gactgagggg	cagcaggagc	gcctggagcg	gcagcactgg	accatgacca	agatccagaa	1380
gcaccaggag	cacattctgc	gctttgcctc	ttgggctctg	gagagtga	acaacacagc	1440
ccttttgctt	tctaagaagt	tgatctactt	ccagctgcac	cgggccctca	agatgattgt	1500
ggatcccgtg	gagccacatg	gcgagatgaa	gtttcagtgg	gacctcaatg	cctggaccaa	1560
gagtgccgag	gcctttggca	agattgtggc	agagcgctct	ggcactaact	caacaggccc	1620
tgcacccatg	gccccccaa	gagccccagg	gccccctgagc	aagcagggct	ctggcagcag	1680
ccagcccatg	gaggtgcagg	aaggctatgg	ctttgggtca	ggagatgatc	cctactcaag	1740
tgcagagccc	catgtgtcag	gtgtgaaacg	gtcccgtc	ggtgagggcg	aggtgagcgg	1800
ccttatgcgc	aaggtgccac	gagtgagcct	tgaacgcctg	gacctggacc	tcacagctga	1860
cagccagcca	cccgtcttca	aggtcttccc	aggcagtacc	actgaggact	acaaccttat	1920
tgttattgaa	cgtggcgctg	ccgctgcagc	taccggccag	ccagggactg	cgcttcagag	1980
aacccctggt	gccccacccc	tggctggcat	ggccattgtc	aaggaggagg	agacggaggc	2040
tgccattgga	gccccctcta	ctgccactga	gggccctgag	accaaactg	tgcttatggc	2100
tcttgcgagg	ggtcctgggt	ctgaggggtcc	ccgctggcc	tcacctagt	gcagcaccag	2160
ctcagggctg	gaggtgggtg	ctcctgaggg	tacctcagcc	ccaggtgggtg	gcccgggaac	2220
cctggatgac	agtgccacca	tttgccgtgt	ctgccagaag	ccaggcgatc	tggttatgtg	2280
caaccagtgt	gagttttgtt	tccacctgga	ctgtcacctg	ccggccctgc	aggatgtacc	2340
aggggaggag	tggagctgct	cactctgcca	tgtgtccct	gacctgaagg	aggaggatgg	2400
cagcctcagc	ctggatgggtg	cagacagcac	tggcgtgggtg	gccaagctct	caccagccaa	2460
ccagcggaaa	tgtgagcgtg	tactgctggc	cctattctgt	cacgaacct	gccgccccct	2520
gcatcagctg	gctaccgact	ccacctctc	cctggaccag	cccggtgga	ccctggatct	2580
gacctgatc	cgtgcccgcc	tccaggagaa	gttgtcacct	ccctacagct	ccccacagga	2640
gtttgcccag	gatgtgggcc	gcatgttcaa	gcaattcaac	aagttaactg	aggacaaggc	2700
agacgtgcag	tccatcatcg	gcctgcagcg	cttcttcgag	acgcgcatga	acgaggcctt	2760
cgggtgacac	aagttctctg	ctgtgctgggt	ggagcccccg	ccgatgagcc	tgcttgggtg	2820
tggcctgagt	tcccaggagc	tgtctgggtg	ccctgggtgat	ggccccctgag	gctggagccc	2880
ccatggccag	cccagcctgg	ctctgttctc	tgtcctgtca	ccccatcccc	actcccctgg	2940
tggcctgact	cccactccct	ggtggcccca	tccccagtt	cctcacgata	tggtttttac	3000
ttctgtggat	ttaataaaaa	aaacttcacc	agttcaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaa	3056

<210> 9

<211> 3149

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

```

agcggaaatct cggaaaggcg agaaagaagc tgtctccatc ttgtctgtat ccgctgctct    60
tgtgacgttg tggagatggg gagcgtcctg gggctgtgct ccatggcgag ctggatacca    120
tgtttggtg gaagtgtccc gtgtttgcta tgccgatgct gtcctagtgg aaacaactcc    180
actgtaacta gattgatcta tgcacttttc ttgcttggtg gagtatgtgt agcttggtga    240
atgttgatac caggaatgga agaacaactg aataagattc ctggattttg tgagaatgag    300
aaagggttg tcccttgtaa cattttgggt ggctataaag ctgtatatcg tttgtgcttt    360
ggtttggtc tgttctatct tcttctctct ttactaatga tcaaagtga gagtagcagt    420
gatcctagag ctgcagtgc caatggattt tggttcttta aatttgctgc agcaattgca    480
attattattg gggcattctt cattccagaa ggaactttta caactgtgtg gttttatgta    540
ggcatggcag gtgccttttg tttcatctc atacaactag tcttacttat tgattttgca    600
cattcatgga atgaatcgtg ggttgaaaaa atggaagaag ggaactcgag atgttggtat    660
gcagccttgt tatcagctac agctctgaat tatctgctgt ctttagttgc tatcgtcctg    720
ttctttgtct actacactca tccagccagt tgttcagaaa acaaggcgtt catcagtgtc    780
aacatgctcc tctgcgttgg tgcttctgta atgtctatac tgccaaaaat ccaagaatca    840
caaccaagat ctggtttggt acagtcttca gtaattacag tctacacaat gtatttgaca    900
tggtcagcta tgaccaatga accagaaaca aattgcaacc caagtctact aagcataatt    960
ggctacaata caacaagcac tgtcccaaag gaagggcagt cagtccagtg gtggcatgct   1020
caaggaatta taggactaat tctctttttg ttgtgtgtat ttattccag catccgtact   1080
tcaacaata gtcagggtta taaactgact ctaacaagtg atgaatctac attaatagaa   1140
gatggtggag ctagaagtga tggatcactg gaggatgggg acgatgttca ccgagctgta   1200
gataatgaaa gggatggtgt cacttacagt tattccttct ttcacttcat gcttttcctg   1260
gcttcacttt atatcatgat gacccttacc aactggtaca ggtatgaacc ctctcgtgag   1320
atgaaaagtc agtggacagc tgtctgggtg aaaatctctt ccagttggat tggcatcgtg   1380
ctgtatgttt ggacactcgt ggcaccactt gttcttacia atcgtgattt tgactgagtg   1440
agacttctag catgaaagtc ccactttgat tattgcttat ttgaaaacag tattcccaac   1500
ttttgtaaag ttgtgtatgt ttttgcttcc catgtaactt ctccagtgtt ctggcatgaa   1560
ttagatttta ctgcttgta ttttggtatt ttcttaccia gtgcattgat atgtgaagta   1620
gaatgaattg cagaggaaag ttttatgaat atggtgatga gttagtaaaa gtggccacta   1680
ttgggcttat tctctgctct atagtgtgta aatgaagagt gaaaacaaat ttgtttgact   1740
attttaaaat tatattagac cttaagctgt ttagcaagc attaaagcaa atgtatggct   1800

```

```

gccttttaaa atatttgatg tgttgccctgg caggatactg caaagaacat ggttttatfff 1860
aaaattttata aacaagtcac tttaatgccca gttgtctgaa aaatctttata aggtttttacc 1920
cttgatacgg aattttacaca ggtagggagt gtttagtgga caatagtgtg ggttatggat 1980
ggagggtgctg gtactaaatt gaataacgag taaataatct tacttgggta gagatggcct 2040
ttgccaacaa agtgaactgt tttggttggt ttaaactcat gaagtatggg ttcagtggaa 2100
atgttttgaa ctctgaagga tttagacaag gttttgaaaa ggataatcat gggttagaag 2160
gaagtgtttg aaagtcactt tgaaagttag ttttgggcca gcacggtagc tcacccttgt 2220
aatcccagca ctttgggagg ctgagggtgg tagattactt gagcccagga attcaagacc 2280
agcctgggca acatggtgaa accctgtttc tataaaaaat aatctgggct ttgtagcata 2340
tgcctgtggt cccagctact gaggaggctg aggtgggagg attgcttgag cccaggaggc 2400
agagggttga gtgagccaag gtcacgtcac tgcactctag cctgggcaac agagtaagac 2460
aaaaaaaaat atatatattg aaaatcaaag gaggcaaaat tttgacaggg aaggaagtaa 2520
ctgcaaaaca ctaggcttta gtaggtactt atataaaatc tagtccagtt ctctcattta 2580
aaaaaatgaa gacactgaag tacagactta aatagctcag atagctaatt aggaaatttc 2640
aagttggcca ataatagcat tctctctgac atttaaaaaat aatttctatt caaaatacat 2700
gcataattga ttttacacct cattactggt ggataattta tgtgatgtgg attgctggtg 2760
tccagcatga ccataaaca ggtcagaaga atgatggaat gttttagaat aaactcctgc 2820
ttatagtata ctacacagtt caaaagatgt ttaaaatgct tttgtattta ctgccatgta 2880
attgaaatat atagattatt gtaacctttc aacctgaaaa tcaagcagta tgagagttta 2940
gttatttgta tgtgtcacta gtgtctaata agctttttaa aatctacaat ttcttcttta 3000
aaaatattta ttaatgtgaa tggaatataa caattcagct taattcccca accttattct 3060
gtgtgtagac attgtattcc acaattttga atggctgtgt tttacctcta aataaatgaa 3120
ttcagagaaa gtgaaaaaaa aaaaaaaaaa 3149

```

<210> 10

<211> 580

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

```

cttttttttt ttttttttta aagtcttttag tatattttatt tgtataaaga gtaaacaag 60
tgcatataga gtggccacag gtttgacaca gagaccttgg tgatgtaggc tatgaacaaa 120
tttaaatggc aacttcattg ctgccactga accaatcctg aatttgggct caacagggtga 180
aaagtaacaa tatcaaacga atactaaaca gcataacaaa aagattttca gactcttggt 240
cataaagacc gtaatcggtc acattgaatc aatgactaaa cttttttgat taccagcta 300
cctccaagca aactgaaaac tgtctagtgg atcctgaagt ccatagtgcc tctagccggg 360

```

tctttcaagt gttgcaccac aggggtgatga ttgatggtaa aaacagggat caacccttgt 420
 agatcggtag taagtatgga aaccctctaa gaacagtgc gctatgttg tattcagact 480
 ggttgcatac agcattcaaa accagtgtg gaatagcttg ccccaaagt gtagagttat 540
 aaaaggatat acattgacgt ttcttaaaag catgtgtaat 580

<210> 11

<211> 2467

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11
 ggacagaggc tccggtgtgt ctgtcggttg cagtgttga ggtcggcgcc ggccccgcc 60
 ttccgcgccc ccacgggaa ggaagcacc ccggtattaa aacgaacgg gcgaaagaa 120
 gccctcagtc gccggccggg aggcgagccg atgccgagct gctccacgt caccatgccg 180
 ggcagatct gcaagaaccc agacctgag ttgactcgc tacagccctg cttctacccg 240
 gacgaagatg acttctactt cggcggcccc gactcgaccc cccgggggga ggacatctgg 300
 aagaagtttg agctgtgcc cagcccccg ctgtcgccca gccgtggctt cgggagcac 360
 agctccgagc ccccgagctg ggtcacggag atgtgtcttg agaacgagct gtggggcagc 420
 ccggccgagg aggacgcgtt cggcctgggg ggactgggtg gcctcaccac caaccggtc 480
 atcctccagg actgcatgtg gagcggcttc tccgcccgcg agaagctgga gcgcgccgtg 540
 agcgagaagc tgcagcacgg ccgcgggccc ccaaccgccg gttccaccgc ccagtccccg 600
 ggagccggcg ccgccagccc tgcgggtcgc gggcacggcg gggctgcggg agccggccgc 660
 gccggggccg ccctgccgc cgagctcgcc caccggccg ccgagtgcgt ggatcccgcc 720
 gtggtcttcc ctttcccggt gaacaagcgc gagccagcgc ccgtgcccgc agccccggcc 780
 agtggccccg cggcgggccc tgcggtcgcc tcgggggccc gtattgccgc cccagccggg 840
 gccccggggg tcgcccctcc gcgcccaggc ggccgccaga ccagcggcg cgaccacaag 900
 gccctcagta cctccggaga ggacaccctg agcgattcag atgatgaaga tgatgaagag 960
 gaagatgaag aggaagaaat cgacgtggtc actgtggaga agcggcgctt ctctccaac 1020
 accaaggctg tcaccacatt caccatcact gtgcgtccca agaacgcagc cctgggtccc 1080
 gggagggtc agtcacgca gctgatctc aaacgatgcc ttcccatcca ccagcagcac 1140
 aactatgccg cccctcttcc ctacgtggag agtgaggatg caccaccaca gaagaagata 1200
 aagagcgagg cgtccccacg tccgctcaag agtgtcatcc cccaaaggc taagagcttg 1260
 agccccgaa actctgactc ggaggacagt gagcgtcga gaaaccacaa catcctggag 1320
 cgccagcgcc gcaacgacct tcggtccagc tttctcacgc tcagggacca cgtgccggag 1380
 ttggtaaaga atgagaaggc cgccaagggt gtcattttga aaaaggccac tgagtatgtc 1440
 cactccctcc aggccgagga gcaccagctt ttgctggaaa aggaaaaatt gcaggcaaga 1500

```

cagcagcagt tgctaaagaa aattgaacac gctcggactt gctagacgct tctcaaaact 1560
ggacagtcac tgccactttg cacattttga tttttttttt aaacaaacat tgtgttgaca 1620
ttaagaatgt tggtttactt tcaaatcggt cccctgtcga gttcggctct ggggtggcag 1680
taggaccacc agtgtgggggt tctgctggga ccttgagag cctgcatccc aggatgctgg 1740
gtggccctgc agcctcctcc acctcacctc catgacagcg ctaaacgttg gtgacggttg 1800
ggagcctctg gggctgttga agtcaccttg tgtgttccaa gtttccaaac aacagaaagt 1860
cattccttct ttttaaaatg gtgcttaagt tccagcagat gccacataag gggtttgcca 1920
tttgataccc ctggggaaca tttctgtaaa taccattgac acatccgcct tttgtatata 1980
tcctgggtaa tgagaggtgg cttttgcggc cagtattaga ctggaagttc atacctaatg 2040
actgtaataa tacctcaatg tttgaggagc atgttttgta taaaaatata ttgttaatct 2100
ctgttatgta ctgtactaat tcttacactg cctgtatact ttagtatgac gctgatacat 2160
aactaaattt gatacttata ttttcgtatg aaaatgagtt gtgaaagttt tgagtagata 2220
ttactttatc actttttgaa ctaagaaact tttgtaaaga aatttactat atatatatgc 2280
ctttttccta gcctgtttct tcctgttaat gtatttggtc atgtttggtg catagaactg 2340
ggtaaataca aagttctgtg ttttaatttct tcaaaatgta tatatttagt gctgcatctt 2400
atagcacttt gaaatacctc atgtttatga aaataaatag cttaaaatta aaaaaaaaaa 2460
aaaaaaa 2467

```

<210> 12

<211> 762

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

```

taccattctt caagaaacgg tttgaatcag actgcctttc cttttgtctt cattgtcata 60
aacatctgcc cccgtgtggg tctgactggc cgcaacccc taccgaagc ttttattcca 120
tcattgtgca ccgttgggtg ggaatgctgt ggcaacaggc cacgcctcca cttactgggt 180
ggctttgcgc aggcgccaac ggaagtgggt cgaggaaga ggaagtcccg cctctctctc 240
ctcaggcagc agcaacgcgg aggaacagg agtgaacgga gagcgtagtg accatcatga 300
gcctcctcaa caagcccaag agtgagatga cccagagga gctgcagaag cgagaggagg 360
aggaatttaa caccggtcca ctctctgtgc tcacacagtc agtcaagaac aatacccaag 420
tgctcatcaa ctgccgaac aataagaaac tcctgggccg cgtgaaggcc ttcgataggc 480
actgcaacat ggtgctggag aacgtgaagg agatgtggac tgaggtagcc aagagtggca 540
agggcaagaa gaagtccaag ccagtcaaca aagaccgcta catctccaag atgttcctgc 600
gcggggactc agtcatcgtg gtcctgcgga acccgctcat cgccggcaag taggggccgc 660
ctgtctgttg acagaactca ctctctgtc ctatgaagac cgctgccatt ggtgttgaga 720

```

ataataaagc tctgtgtttt tttctaaaaa aaaaaaaaaa aa

762

<210> 13

<211> 3379

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

aattccgcgg aatcatcgga atccttcacc atggcatcca gcccggccca gcgtcggcga	60
ggcaatgata ctctcacctc cagccctggc cgaagctccc ggcgtactga tgccctcacc	120
tccagccctg gccgtgacct tccaccattt gaggatgagt ccgaggggct cctaggcaca	180
gagggggccc tggaggaaga agaggatgga gaggagctca ttggagatgg catggaaagg	240
gactaccgcg ccatcccaga gctggacgcc tatgaggccg agggactggc tctggatgat	300
gaggacgtag aggagctgac ggccagtcga agggaggcag cagacgggcc atgcggcacg	360
gtgaccggga gctggccggg gctgggcgca tgcgccgtgg gctcctgtat gacagcgatg	420
aggaggacga ggagcgccct gcccgcaagc gccgccagtg gagccggcac ggaggacggc	480
gaggaggacg agcagatgat tgagagcatc gagaacctgg aggatctcaa aggccactct	540
gtgcgcgagt gggtagcat ggcgggcccc cggctggaga tccaccaccg cttcaagaac	600
ttcctgcgca ctacgctcga cagccacggc cacaacgtct tcaaggagcg catcagcgac	660
atgtgcaaag agaaccgtga gagcctggtg gtgaactatg aggacttggc agccagggag	720
cacgtgctgg cctacttcct gcctgaggca ccggcggagc tgctgcagat ctttgatgag	780
gctgccctgg aggtggtact ggccatgtac cccaagtacg accgcatac caaccacatc	840
catgtccgca tctccacct gcctctggtg gaggagctgc gctcgtgag gcagctgcat	900
ctgaaccagc tgatccgcac cagtggggtg gtgaccagct gactggcgt cctgccccag	960
ctcagcatgg tcaagtacaa ctgcaacaag tgcaatttcg tcctgggtcc tttctgccag	1020
tcccagaacc aggaggtgaa accaggctcc tgtcctgagt gccagtcggc cggccccctt	1080
gaggtcaaca tggaggagac catctatcag aactaccagc gtatccgaat ccaggagagt	1140
ccaggcaaaag tggcggctcg gcggctgccc cgctccaagg acgccattct cctcgcagat	1200
ctggtggaca gctgcaacgc aggagacgag atagagctga ctggcatcta tcacaacaac	1260
tatgatggct ccctcaacac tgccaatggc ttccctgtct ttgccactgt catcctagcc	1320
aaccacgtgg ccaagaagga caacaaggtt gctgtagggg aactgaccga tgaagatgtg	1380
aagatgatca ctagcctctc caaggatcag cagatcggag agaagatctt tgccagcatt	1440
gctccttcca tctatggtca tgaagacatc aagagaggcc ctgctctggc cctgttcgga	1500
ggggagccca aaaaccagg tggcaagcac aaggtacgtg gtgatatcaa cgtgctcttg	1560
tgccggagacc ctggcacagc gaagtcgagc tttctcaagt atattgagaa agtgtccagc	1620
cgagccatct tcaccactgg ccagggggcg tcggctgtgg ccgtcacggc gtatgtccag	1680

```

cggcaccctg tcagcagga gtggacctg gaggctggg ccctggttct ggctgaccga 1740
ggagtgtgtc tcattgatga atttgacaag atgaatgacc aggacagaac cagcatccat 1800
gaggccatgg agcaacagag catctccatc tcgaaggctg gcatcgtcac ctccctgcag 1860
gctcgtgca cggtcattgc tgccgccaac cccataggag ggcgctacga cccctcgtg 1920
actttctctg agaacgtgga cctcacagag cccatcatct cacgctttga catcctgtgt 1980
gtggtgaggg acaccgtgga cccagtccag gacgagatgc tggcccgtt cgtggtgggc 2040
agccacgtca gacaccaccc cagcaacaag gaggaggagg ggctggccaa tggcagcgt 2100
gctgagcccg ccatgccc aa cagtatggc gtggagcccc tgcccagga ggtcctgaag 2160
aagtacatca tctacgcaa ggagagggtc caccgaagc tcaaccagat ggaccaggac 2220
aagggtggca agatgtacag tgacctgagg aaagaatcta tggcgacagg cagcatcccc 2280
attacggtgc ggcacatcga gtccatgagt catggcggag gccacgcgc gcatccatct 2340
gcgggactat gtgatcgaag acgacgtcaa catggccatc cgcgtgatgc tggagagctt 2400
catagacaca cagaagtta gcgtcatcgc agcatgcga agacttttgc ccgctacctt 2460
tcattccggc gtgacaaca tgagctgtt ctcttcatac tgaagcagtt agtggcagag 2520
caggtgacat atcagcgcaa ccgctttggg gccagcagg acactattga ggtccctgag 2580
aaggacttgg tgataaggc tcgtcagatc aacatccaca acctctctgc attttatgac 2640
agtgaagtct tcaggatgaa caagttcagc cagcactga aaaggaaaat gatcctgag 2700
cagttctgag gccctatgcc atccataagg attccttggg attctggtt ggggtggtca 2760
gtgccctctg tgctttatgg acacaaaacc agagcacttg atgaactcgg ggtactaggg 2820
tcagggtt tagcaggatg tctggctgca cctggcatga ctgtttgtt ctccaagcct 2880
gctttgtgct tctcaccttt ggggtggatg ccttgccagt gtgtcttact tggttgctga 2940
acatcttgcc acctccgagt gctttgtct cactcagtac cttggatcag agctgctgag 3000
ttcaggatgc ctgcgtgtgg tttaggtgtt agccttctta catggatgtc aggagagctg 3060
ctgccctctt ggcgtgagtt gcgtattcag gctgctttt ctcgctttg ccagagagct 3120
ggttgaagat gtttgaatc gttttcagtc tcctgcagg ttctgtgccc ctgtggtgga 3180
agaggcacga cagtgccagc gcagcgttct gggctcctca gtcgcagggg tgggatgtga 3240
gtcatgcgga ttatccactc gccacagtta tcagctgcca ttgctccctg tctgtttccc 3300
cactctctta tttgtgcatt cggtttggt tctgtagtt taatttttaa taaagttgaa 3360
taaaatataa aaaaaaaaaa 3379

```

<210> 14

<211> 1488

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14
gttgggtgagc atcatggcaa ccgttacagc cacaaccaa gtcccggaga tccgtgatgt 60
aacaaggatt gagcgaatcg gtgcccactc ccacatccgg ggactggggc tggacgatgc 120
cttggagcct cggcaggctt cgcaaggcat ggtgggtcag ctggcggcac ggcgggcggc 180
tggcgtggtg ctggagatga tccgggaagg gaagattgcc ggtcgggcag tccttattgc 240
tggccagccg ggcacgggga agacggccat cgccatgggc atggcgcagg ccctggggcc 300
tgacacgcca ttcacagcca tcgccggcag tgaaatcttc tccctggaga tgagcaagac 360
cgaggcgctg acgcaggcct tccggcggtc catcggcggt cgcatcaagg aggagacgga 420
gatcatcgaa ggggaggtgg tggagatcca gattgatcga ccagcaacag ggacgggctc 480
caaggtgggc aaactgacct tcaagaccac agagatggag accatctacg acctgggcac 540
caagatgatt gagtccctga ccaaggacaa ggtccaggcc ggggacgtga tcaccatcga 600
caaggcgacg ggcaagatct ccaagctggg ccgctccttc acacgcgccc gcgactacga 660
cgctatgggc tcccagacca agttcgtgca gtgcccagat ggggagctcc agaaacgcaa 720
ggaggtggtg cacaccgtgt ccctgcacga gatcgacgtc atcaactctc gcacccaggg 780
cttcctggcg ctcttctcag gtgacacagg ggagatcaag tcagaagtcc gtgagcagat 840
caatgccaa ggtggctgagt ggcgcgagga gggcaaggcg gagatcatcc ctggagtgtc 900
gttcatcgac gaggtccaca tgctggacat cgagagcttc tccttcctca accgggcccct 960
ggagagtgc atggcgcctg tcctgatcat ggccaccaac cgtggcatca cgcgaatccg 1020
gggcaccagc taccagagcc ctcacggcat ccccatagac ctgctggacc ggctgcttat 1080
cgtctccacc accccctaca gcgagaaaga cacgaagcag atcctccgca tccggtgcga 1140
ggaagaagat gtggagatga gtgaggacgc ctacacggtg ctgacccgca tcgggctgga 1200
gacgtcactg cgctacgcca tccagctcat cacagctgcc agcttgggtg gccggaaacg 1260
caaggttaca gaagtgcagg tggatgacat caagcgggtc tactcactct tcctggacga 1320
gtcccgtcc acgcagtaca tgaaggagta ccaggacgcc ttctcttca acgaactcaa 1380
aggcgagacc atggacacct cctgagttgg atgtcatccc ccgacccac cctgttttcc 1440
accagagttc tgacactgtg actctgtata aaatggttgg gaagctgc 1488

<210> 15

<211> 1811

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15
ggtttgtgta gagaggcgtg cagagcccgt tgtccggagt gcacctgtg cctgttctgt 60
ccctcccggg agcccccgcc gctgtcgccg tcgagtcgcc atggaagtgc agaaagaggc 120
acagcgcata atgacctgt cggtgtggaa gatgtatcac tcccgcatac agcgcggtgg 180
cctgcggctg caccggagtc tgcagctgtc gctggtcatg cgcagcggcc gggagctcta 240

```

cctctcggcc aaggtggagg ccctcgagcc cgaggtgtcg ttgccggccg ccctcccctc 300
tgacctcgc ctgcaccgc cccgagaagc cgagtccacg gccgagacag cgacccccga 360
cgggtagcac ccgtttccgg agccaatgga cacgcaggag gcgccgacag ccgaggagac 420
ctccgcctgc tgtgccccgc gccccgcaa agtcagccgc aaacgacgca gcagcagcct 480
gagcgacggc ggggacgttg gactggtccc gagcaagaaa gcccgtcttg aagaaaagga 540
agaagaggag ggagcgtcat ccgaagtcgc cgatcgctg cagccccctc cgggccaagc 600
ggagggcgcc tttcccaacc tggcccgcgt cctgcagagg cgcttctccg gcctcctgaa 660
ctgcagcccc gcggccccctc cgacggcgcc gccgcgtgc gaggcaaagc ccgcttgccg 720
cccggcggac agcatgtca acgtgtctgt gcgggcccgt gtggccttct gaggaccccg 780
agcggcgctg ccggagccca gagcgcgct cgaaccgtcg gcccgagggc gcagacctga 840
ggcgaggcca cccccctcca tcctggggga agcgcgccg aaaaccgtgg agagaagccg 900
ccgcccgggc tgctgagagg cccggagagg actctgtccc cggggagcca tcgccttcag 960
tgtgcaggga cggcaccgag gagtctgagc cgggcgcggg cgccttccgc agagacctgc 1020
gcccacaggt gctgtcttag tggactggga cgtgaacctt tcgctctcct tctggactgg 1080
gagaaggagg gcttgggtgt tgtgtttttt gttttgtttg tttgtttgtt tttaaagatc 1140
tcctcagggt cggacttcat tttgtactgt gggctgtgct ggccctttca aggtttttca 1200
agagttggtt ttgcgtttcc aacctcgag aattccaggc actccccctc cccctccgct 1260
gacatacttg tataagcggg catcgttgcg tcatggggca ggcgtgggga gcttcctgtc 1320
gccttggtg ggtgtgggcc tggaggaagg tcctggggcg tgcaactgcc tgggcagtgg 1380
ggaggagagt ggcctgagtt acttcacccc cgcgtgctgc tggttaatgt cccgcgtctc 1440
tgcaccttcg ggtgggagcg gggactgatc tactttcaca ttctcaagtt tttctcatct 1500
gcattagagg tccccagtag gttcccaggt tccagcgtgc ccctccctca gacacacgga 1560
cacaatcagc cgagaagttc ctggtctgaa tcacgagaat gtggaggggt ggggggtgtc 1620
agtggaaagg cataaggctg agctgagacc agttgctggt gaaactgggc caatctgggg 1680
aggggaacat ccttgccagg gaggttctga gggctgctt tgtttacctt tcgtgcggtg 1740
gattcttttt aactccgtct acctggcggt ttgttagaaa tgtcagatag gaaaataaaa 1800
accatttgag t 1811

```

<210> 16

<211> 2038

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

```

ggcccgcggg actcagacca gcggggagcg cggcctccgc ccttggggcc ctcccgcgg 60
gccggagacc caagccccc acgccaggcc ctgccctgga agcgtcgcg gcccggcgcc 120

```


tggacggggg	agttgctgct	ctttggcgta	aattgcaatc	gattagggat	cgtttctcag	180
aatcaagtta	gaagtgagag	ttcagataag	tgaggccgcc	attgctgctt	tgaacacctc	240
agaaggggag	aatggattta	tcaggagtga	aaaagaagag	cttgctagga	gtcaaagaaa	300
ataataaaaa	gtccagcact	agggctcctt	cacctacca	acgcaaagac	cgctcagatg	360
agaagtccaa	ggatcgctca	aaagataaag	gggccacca	ggagtcgagt	gagaaggatc	420
gcggccggga	caaaacccga	aagaggcgca	gcgcttcag	tggtagcagc	agtaccaggt	480
ctcgggtccag	ctcgacttcc	agctcaggct	ccagcaccag	cactggctca	agcagtggct	540
ccagctcttc	ctcagcatcc	agccgctcag	gaagctccag	cacctccgc	agctccagct	600
ctagcagctc	ttctggctct	ccaagtcctt	ctcggcgag	acacgacaac	aggaggcgct	660
cccgtccaa	atccaaacca	cctaaaagag	atgaaaagga	gaggaaaagg	cggagcccat	720
ctcctaagcc	caccaaagt	cacattggga	gactcaccg	gaatgtgaca	aaggatcaca	780
tcattggagat	atcttccacc	tatgggaaaa	ttaaaatgat	tgacatgcc	gtggaaagga	840
tgcatcccca	tctgtccaaa	ggctatgcgt	acgtagagtt	tgagaatcca	gatgaagccg	900
agaaggcgct	gaagcacatg	gatggaggac	aaattgatgg	ccaggagatc	actgccaccg	960
ccgtgctggc	cccctggcct	aggccacccc	ccaggagatt	cagccctccc	aggagaatgt	1020
tgccaccacc	gcctatgtgg	cgaggtctc	ccccacggat	gaggagaagg	tcccgtccc	1080
cgaggcgag	gtccccgtg	cgccggagat	cacgggtccc	gggcccgc	cgccacagga	1140
gccgtccag	ctccaactcc	tcccgataaa	caggccactg	aagctctcgc	ccctgtaact	1200
tataccccac	ccagctcagt	tttgtcactt	ttctagccaa	aggaagacca	gtaggaaagc	1260
aaacccttga	ctctggcagg	atctgcaggc	agcaggcagc	acccctctgc	cagccgggccc	1320
ccggctgag	aagtgtgtt	ggtttggatg	ctgtgtgcct	gtcaagattc	cctccggttt	1380
tctggctaga	aagctcatcc	gtttccggtt	tctaagagtc	agttcagtgg	cagagccacc	1440
agggaaaagt	gaggctcttg	gggtgggttt	gaccctgctt	acctgggagc	acacttttcc	1500
cttccccgat	gacctgggat	ggtggccagg	ccgtgccctt	gctgttgctg	ggcagtgtcc	1560
ttttggaaag	ggagctgccc	caggcttttag	tgagctgcc	aaccctgtta	ggcctggcct	1620
ctcagggcct	cttctgacct	caagggtcac	acccctcaa	agatcctctc	acccatggta	1680
gttctgtctc	gtggttctgt	ctgtccgtgc	accgatgcac	acaccgcacc	ccaccactgt	1740
actctgaaat	tggcgagtga	gtggagagcc	agctctgcgg	agtcatcacg	cagccatggt	1800
tgtgcctgcc	gttcatggtg	gtctttcagg	ttatcttggc	aacatgtaca	ttgcttttat	1860
tttttttctt	ttttgctttc	attgtacagt	cagtactata	aaatttctct	tttgagtttt	1920
atacctttgt	agcatttttag	atgacattgt	gtttgtactt	tggtgtgtag	agtggaaagaa	1980
ttgtgttgaa	taaaccaag	atcggaatgc	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	2038

<210> 17

<211> 2062

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

```

gtcagtcctt cctgtagccg ccgccgccgc cggccgccgc ccctctgccg gcagctccgg      60
cgccacctcg ggccggcgtc tccggcgggc gggagccagg cgctgacggg cgcggcgggg      120
gcggccgagc gtcctgctcg ctgcgactca ggctccggcg tctgcgcttc cccatggggc      180
tggcctgctg cgcctgggcg ctctgagatt gtcactgctg ttccaagggc acacgcagag      240
ggatttgga ttcctggaga gttgcctttg tgagaagctg gaaatatttc tttcaattcc      300
atctcttagt tttccatagg aacatcaaga aatcatgaac aactttggta atgaagagtt      360
tgactgccac ttcctcgatg aagggtttac tgccaaggac attctggacc agaaaattaa      420
tgaagtttct tcttctgatg ataaggatgc cttctatgtg gcagacctgg gagacattct      480
aaagaaacat ctgaggtggt taaaagctct ccctcgtgtc accccctttt atgcagtcaa      540
atgtaatgat agcaaagcca tcgtgaagac cctgctgtct accgggacag gatttgactg      600
tgctagcaag actgaaatac agttggtgca gagtctgggg gtgcctccag agaggattat      660
ctatgcaaat ccttgtaaac aagtatctca aattaagtat gctgctaata atggagtcca      720
gatgatgact tttgatagtg aagttgagtt gatgaaagtt gccagagcac atcccaaagc      780
aaagttggtt ttgctgattg ccactgatga ttccaaagca gtctgtcgtc tcagtgtgaa      840
attcgggtgc acgctcagaa ccagcaggct ctttttgaa cgggcgaaag agctaaatat      900
cgatgttggt ggtgtcagct tccatgtagg aagcggctgt accgatcctg agaccttcgt      960
gcaggcaatc tctgatgccc gctgtgtttt tgacatgggg gctgaggttg gtttcagcat      1020
gtatctgctt gatattggcg gtggctttcc tggatctgag gatgtgaaac ttaaatttga      1080
agagatcacc ggcgtaatca acccagcgtt ggacaaatac tttccgtcag actctggagt      1140
gagaatcata gctgagcccg gcagatacta tgttgcatca gctttcacgc ttgcagttaa      1200
tatcattgcc aagaaaattg tattaagga acagacgggc tctgatgacg aagatgagtc      1260
gagtgagcag acctttatgt attatgtgaa tgatggcgtc tatggatcat ttaattgcat      1320
actctatgac cagcacatg taaagcccct tctgcaaaag agacctaaac cagatgagaa      1380
gtattattca tccagcatat ggggaccaac atgtgatggc ctcgatcgga ttgttgagcg      1440
ctgtgacctg cctgaaatgc atgtgggtga ttggatgctc tttgaaaaca tgggcgctta      1500
cactgttgct gctgcctcta cgttcaatgg cttccagagg ccgacgatct actatgtgat      1560
gtcagggcct gcgtggcaac tcatgcagca attccagaac cccgacttcc caccgaagt      1620
agaggaacag gatgccagca ccctgcctgt gtcttggtcc tgggagagtg ggatgaaacg      1680
ccacagagca gcctgtgctt cggctagtat taatgtgtag atagcactct ggtagctgtt      1740
aactgcaagt ttagcttgaa ttaagggatt tggggggacc atgtaactta attactgcta      1800
gttttgaaat gtctttgtaa gagtagggtc gccatgatgc agccatatgg aagactagga      1860
tatgggtcac acttatctgt gttcctatgg aaactatttg aatatttggt ttatatggat      1920

```

ttttattcac tcttcagaca cgctactcaa gagtgtccct cagctgctga acaagcattt 1980
 gtagcttgta caatggcaga atggggccaaa agcttagtgt tgtgacctgt ttttaaaata 2040
 aagtatcttg aaataattag gc 2062

<210> 18

<211> 2989

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

aattcgggca cgaggggtcct ccctccgcag cagccgagcc ggacctgcct ccccgggcgt 60
 gctccgccgg ccccgccgcc ggcccgagc gacagacagg cgctccccgc agctccgcac 120
 gggacctcagg ccgcccggacc ccagcgccgg accaccctct gtccgccccg aggagtttgc 180
 cgcctgccgg agcacctgcg cacagatgga gctggaccac cggaccagcg gcggggtcca 240
 cgcctacccc gggccgcggg gcgggcaggt ggccaagccc aacgtgatcc tgcagatcgg 300
 gaagtgccgg gccgagatgc tggagcacgt gcggcgagc caccggcacc tgcaggccga 360
 ggtgtccaag caggtggagc gcgagctgaa gggggtgcac cggtcggtcg ggaagctgga 420
 gagcaacctg gacggctacg tgcccacgag cgactcgag cgctggaaga agtccatcaa 480
 ggctgcctg tgccgctgcc aggagaccat cgccaacctg gagcgctggg tcaagcgcgga 540
 gatgcacgtg tggcgcgagg tgttctaccg cctggagcgc tgggcccacc gcctggagtc 600
 cacggggcggc aagtaccggg tgggcagcga gtcagccgc cacaccgttt ccgtgggcgt 660
 ggggggtccc gagagctact gccacgaggc agacggctac gactacaccg tcagccccta 720
 cgccatcacc ccgccccag ccgctggcga gctgccggg caggagccc cggaggcca 780
 gcagtaccag ccgtgggtcc ccggcgagga cgggcagccc agccccggcg tggacacgca 840
 gatcttcgag gaccctcag agttcctgag ccacntagag gagtacttgc ggcaggtggg 900
 cggctctgag gagtactggc tgtcccagat ccagaatcac atgaacgggc cggccaagaa 960
 gtggtgggag ttcaagcagg gctccgtgaa gaactgggtg gaggttcaaga aggagttcct 1020
 gcagtacagc gagggcacgc tgtcccgaga ggccatccag cgggagctgg acctgccgca 1080
 gaagcagggc gagccgctgg accagttcct gtggcgcaag cgggacctgt accagacgct 1140
 ctacgtggac gcggacgagg aggagatcat ccagtacgtg gtgggcaccc tgcagcccaa 1200
 gctcaagcgt ttctgcgcc accccctgcc caagacctg gaggagctca tccagagggg 1260
 catggagggtg caggatgacc tggagcaggc ggccgagccg gccggcccc acctcccgt 1320
 ggaggatgag gcggagaccc tcacgcccgc cccaacagc gagtccgtgg ccagtgaccg 1380
 gaccagccc gagtagaggg catcccgag ccccgacct gccactaca tccagcctgt 1440
 ggctttgccc accaggactt ttgagctggg gctgactcct gcaggggaag ccctggtcca 1500
 gctgggtgcc ccctcgagct ccgggcggac tcgcacacac tcgtgtcatc cagatgtgag 1560

caccgcaccc agcggcaaag agccctcccc cctgcagggc tccacccatc accctccctc 1620
 cgtctgtctt tccggcctgg accccaccct ccacactctc aggccatcac agaacacccc 1680
 agcttcctca ttctgtctaca acaccagggc cctctggaca tccagaaaac caagtgtccg 1740
 gatggcaggg gccagcggcc accaagctca tgggacaccc agagcagaag ctagggcaga 1800
 gccaatgctg agggagcctc gacttccggc gccgccgccc tctcccggca tccgcagagc 1860
 cagctgacgc cctccctgcc tcccagggca gctggccagc ctccggcagc gcggccccct 1920
 cctcccaggg gagagtagaa gtcgcacacg cagcagagca gacctgatgt cccggtgctt 1980
 cctggccccct cagctccagt gattcacgcc cgcctggaga agaatacagag ctacagctcat 2040
 gactcaccca tggcagggcg aggggtcccag aggggctgag tcctcaaata cggtgagggc 2100
 agcagctggc accatcagag ccaggagagt gacaacaggt ctcaagggtc ccacaaagtc 2160
 ttgtgtgctg tgctgggcac caccaccccc tcacctgca ggctgcctgc gtgggagggc 2220
 aagtcccagg acagcccaga ggggggctac agagaggagt cggtgcagc agagggcagg 2280
 agccccagct tagccctgag cgccagcgcg aggaccaggg cctgccacta agcccgcccc 2340
 gctggccgcc agctgcccgt cccagagcc actgcagcag gagtccggcc ctgcctccct 2400
 cccagcaggg aaaccccgcc cgctgccagg ccatcctctc tgccagaggc tttcatgagc 2460
 cccaaggctg gggccacagc tcctaccctt gccagcagc cctgagctca gctgcaggaa 2520
 ggacatccca gaagccatgg ctctgtgggc gcttcaggc attctgccct gccccgacac 2580
 cagaaccctg gtgctggtgg gccactagcg tctgcagcct aagcaggtgc tggctcaggg 2640
 ttcatcgttc tgcttgtcc actgggggac cagccctgca gaccactctg acaagtcttc 2700
 agccacaccc ctgccagccc cacagatttt atttttgcac ataagccata accaatcctc 2760
 aaggctggca caggcttttg ggaagccctg gagcctgtga agaccctgga aacctcatga 2820
 ggctgtggcc aacctctgcc cttgccccca cacagaccag gccttaaatg tcggtccagg 2880
 ccctgtgcac cttaccccag agacagactc tttttgtaag atttttgttaa taaaacactg 2940
 aaacttcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2989

<210> 19

<211> 2365

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

gaaacggccc gagaagctcg cccggagaac ggggaggaat atgctgtgga gtcctctgc 60
 catataaaca aaaagaggaa atctttcaaa catggctgaa gcaaagaccc actggcttgg 120
 agcagccctg tctcttatcc ctttaatttt cctcatctct ggggctgaag cagcttcatt 180
 tcagagaaac cagctgcttc agaaagaacc agacctcagg ttggaaaatg tccaaaagtt 240
 tcccagtcct gaaatgatca gggttttggg gtacatagaa aacctccgac aacaagctca 300

taaggaagaa agcagcccag attataatcc ctaccaaggt gtctctgtcc cccttcagca	360
aaaagaaaat ggcgatgaaa gccacttgcc cgagagggat tctactgagtg aagaagactg	420
gatgagaata atactcgaag ctttgagaca ggctgaaaat gagcctcagt ctgcaccaa	480
agaaaataag ccctatgcct tgaattcaga aaagaacttt ccaatggaca tgagtgatga	540
ttatgagaca cagcagtggc cagaaagaaa gcttaagcac atgcaattcc ctcttatgta	600
tgaagagaat tccagggata acccctttaa acgcacaaat gaaatagtg aggaacaata	660
tactctcaa agccttgcta cattggaatc tgtcttccaa gagctgggga aactgacagg	720
accaaacaac cagaaacgtg agaggatgga tgaggagcaa aaactttata cggatgatga	780
agatgatatc tacaaggcta ataacattgc ctatgaagat gtggtcgggg gagaagactg	840
gaaccagta gaggagaaaa tagagagtca aaccaggaa gaggtgagag acagcaaaga	900
gaatatagga aaaaatgaac aaatcaacga tgagatgaaa cgctcagggc agcttgcat	960
ccaggaagaa gatcttcgga aagagagtaa agaccaactc tcagatgatg tctccaaagt	1020
aattgcctat ttgaaaaggt tagtaaatgc tgcaggaagt gggagggttac agaatgggca	1080
aaatggggaa agggccacca ggctttttga gaaacctctt gattctcagt ctatttatca	1140
gctgattgaa atctcaagga atttacagat acccccagaa gacttaattg agatgctcaa	1200
aactggggag aagccgaatg gatcagtgga accggagcgg gagcttgacc ttcctgttga	1260
cctagatgac atctcagagg ctgacttaga ccatccagac ctgttccaaa ataggatgct	1320
ctccaagagt ggctacccta aaacacctgg tcgtgctggg actgaggccc taccagacgg	1380
gctcagtgtt gaggatattt taaatctttt agggatggag agtgcagcaa atcagaaaac	1440
gtcgtatttt cccaatccat ataaccagga gaaagtcttg ccaaggctcc cttatggtgc	1500
tggaagatct agatcgaacc agcttcccaa agctgcctgg attccacatg ttgaaaacag	1560
acagatggca tatgaaaacc tgaacgaca ggatcaagaa ttaggtgagt acttggccag	1620
gatgctagtt aaataccctg agatcattaa ttcaaaccaa gtgaagcgag ttcctggtca	1680
aggctcatct gaagatgacc tgcaggaaga ggaacaaatt gagcaggcca tcaaagagca	1740
tttgaatcaa ggcagctctc aggagactga caagctggcc ccggtgagca aaagggtccc	1800
tgtggggccc ccgaagaatg atgatacccc aaataggcag tactgggatg aagatctgtt	1860
aatgaaagtg ctggaatacc tcaatcaaga aaaggcagaa aagggaaagg agcatattgc	1920
taagagagca atggaaaata tgtaagctgc ttctattaat taccctactt tcattcctcc	1980
cacccaagc aaatcccaac atttctcttc agtgtgttga ctctatcct gttaacactg	2040
taatattctt aaatgatgta caggcagatg aaaccaggtc actggggagt ctgcttcatt	2100
tcctctgagc tgttatcttg tgtatggata tgtgtaaaatg ttatgactcc ttgataaaaa	2160
atttattatg tccattattc aagaaagata tctatgactg tgtttaatag tatatcta	2220
ggctgtggca ttgttgatgc tcacatatga taaaaaagtg tcctataatt ctattgaaag	2280
tttttaatat ttattgaatt attttggtac tgtctgtagc gttttgtgga gtactggacc	2340
aaaaaataa agcattataa atata	2365

<210> 20

<211> 2825

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

```

gtacggcttc cggtggcggg acgcggggcc gcgcacgcgg gaaaagcttc cccggtgtcc    60
ccccatcccc ctccccgcgc cccccccgcg tccccccagc gcgcccacct ctgcgcgcgg    120
ggccctcgcg aggccgcagc ctgaggagat tccaacctg ctgagcatcc gcacaccac    180
tcaggagttg gggcccagct cccagtttac ttggtttccc ttgtgcagcc tggggctctg    240
cccagggcac cacaggcagg ggtcgacatg gcagagacac tggagttcaa cgacgtctat    300
caggaggtga aaggttccat gaatgatggt cgactgaggt tgagccgtca gggcatcatc    360
ttcaagaata gcaagacagg caaagtggac aacatccagg ctggggagtt aacagaaggt    420
atctggcgcc gtgttgctct gggccatgga cttaactgc ttacaaagaa tggccatgtc    480
tacaagtatg atggcttccg agaatcgag tttgagaaac tctctgattt cttcaaaact    540
cactatcgcc ttgagctaata ggagaaggac ctttgtgtga agggctggaa ctgggggaca    600
gtgaaatttg gtgggcagct gctttccttt gacattggtg accagccagt ctttgagata    660
cccctcagca atgtgtccca gtgcaccaca ggcaagaatg aggtgacact ggaattccac    720
caaaacgatg acgcagaggt gtctctcatg gaggtgcgct tctacgtccc acccaccag    780
gaggatggtg tggaccctgt tgaggccttt gcccagaatg tgttgtcaaa ggcggatgta    840
atccaggcca cgggagatgc catctgcac ttcggggagc tgcagtgtct gactcctcgt    900
ggtcgttatg acattcggat ctacccacc tttctgcacc tgcattggcaa gacctttgac    960
tacaagatcc cctacaccac agtactgcgt ctgtttttgt taccacacaa ggaccagcgc   1020
cagatgttct ttgtgatcag cctggatccc ccaatcaagc aaggccaaac tcgctaccac   1080
ttctgatcc tcctcttctc caaggacgag gacatttcgt tgactctgaa catgaacgag   1140
gaagaagtgg agaagcgctt tgagggtcgg ctcaccaaga acatgtcagg atccctctat   1200
gagatggtca gccgggtcat gaaagcactg gtaaaccgca agatcacagt gccaggcaac   1260
ttccaagggc actcaggggc ccagtgcatt acctgttcct acaaggcaag ctcaggactg   1320
ctctacccgc tggagcgggg cttcatctac gtccacaagc cacctgtgca catccgcttc   1380
gatgagatct ctttgtcaa ctttgctcgt ggtaccacta ctactcgttc ctttgacttt   1440
gaaattgaga ccaagcaggg cactcagtat accttcagca gcattgagag ggaggagtac   1500
gggaaactgt ttgattttgt caacgcgaaa aagctcaaca tcaaaaaccg aggattgaaa   1560
gagggcata acccaagcta cgatgaatat gctgactctg atgaggacca gcatgatgcc   1620
tacttgagga ggatgaagga ggaaggcaag atccgggagg agaatgcaa tgacagcagc   1680
gatgactcag gagaagaaac cgatgagtca ttcaaccag gtgaagagga ggaagatgtg   1740

```

gcagaggagt ttgacagcaa cgcctctgcc agctcctcca gtaatgaggg tgacagtgc 1800
 cgggatgaga agaagcggaa acagctcaaa aaggccaaga tggccaagga ccgcaagagc 1860
 cgcaagaagc ctgtggaggt gaagaagggc aaagaccca atgccccaa gaggcccatg 1920
 tctgcataca tgctgtggct caatgccagc cgagagaaga tcaagtcaga ccatcctggc 1980
 atcagcatca cggatctttc caagaaggca ggcgagatct ggaaggggaat gtccaaagag 2040
 aagaaagagg agtgggatcg caaggctgag gatgccagga gggactatga aaaagccatg 2100
 aaagaatatg aagggggccg aggcgagttc tctaagaggg acaagtcaaa gaagaagaag 2160
 aaagtaaagg taaagatgga aaagaaatcc acgccctcta ggggctcatc atccaagtcg 2220
 tcctcaaggc agctaagcga gagcttcaag agcaaagagt ttgtgtctag tgatgagagc 2280
 tcttcgggag agaacaagag caaaaagaag aggaggagga gcgaggactc tgaagaagaa 2340
 gaactagcca gtactcccc cagctcagag gactcagcgt caggatccga tgagtagaaa 2400
 cggaggaagg ttctctttgc gcttgccctc tcacaccccc cgactcccca cccatatttt 2460
 ggtaccagtt tctcctcatg aaatgcagtc cctggattct gtgccatctg aacatgctct 2520
 cctgttggtg tgtatgtcac tagggcagtg gggagacgtc ttaactctgc tgcttcccaa 2580
 ggatggctgt ttataatttg gggagagata ggggtggagg cagggcaatg caggatccaa 2640
 atcctcatct tactttccc accttaagga tgtagctgct gcttgctctg ttcaagttgc 2700
 tggagcaggg gtcagtgtgag gccaggcctg tagctcctac ctggggccta tttctacttt 2760
 cattttgtat ttctggctctg tgaaaatgat ttaataaagg gaactgactt tggaaaccaa 2820
 aaaaa 2825

<210> 21

<211> 10488

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

aagagttttc ctccgcagct ctgagtctcc acttttttgg tggagaaagg ctgcaaaaag 60
 aaaaagagac gcagtgagtg ggaaaagtat gcatactatt caaacctaata tgaatcgagg 120
 agcccaggga cacacgcctt cagggttgct caggggttca tatttggtgc ttagacaaat 180
 tcaaaatgag gaaacatcgg cacttgccct tagtggccgt cttttgcctc tttctctcag 240
 gctttcctac aactcatgcc cagcagcagc aagcagatgt caaaaatggg gcggctgctg 300
 atataatatt tctagtggat tcctcttgga ccattggaga ggaacatttc caacttgttc 360
 gagagtttct atatgatgtt gtaaaatcct tagctgtggg agaaaatgat ttccattttg 420
 ctctggtcca gttcaacgga aacccacata ccgagttcct gttaaataacg tatcgtacta 480
 aacaagaagt cttttctcat atttccaaca tgtcttatat tgggggaacc aatcagactg 540
 gaaaaggatt agaatacata atgcaaagcc acctcaccaa ggctgctgga agccgggccc 600

gtgacggagt ccctcaggtt atcgtagtgt taactgatgg aactcgaag gatggccttg	660
ctctgccctc agcgaactt aagtctgctg atgttaacgt gtttgcaatt ggagttgagg	720
atgcagatga aggagcgta aaagaaatag caagtgaacc gctcaatatg catatgttca	780
acctagagaa ttttacctca cttcatgaca tagtaggaaa cttagtgtcc tgtgtgcatt	840
catccgtgag tccagaaagg gctggggaca cggaaccct taaagacatc acagcacaag	900
actctgctga cattatcttc cttattgatg gatcaaaca caccggaagt gtcaatttcg	960
cagtcatctt cgacttcctt gtaaactctc ttgagaaact cccaattgga actcagcaga	1020
tccgagtggg ggtggtccag tttagcgatg agcccagaac catgttttcc ttggacacct	1080
actccaccaa ggcccaggtt ctgggtgcag tgaaagccct cgggtttgct ggtggggagt	1140
tggccaatat cggcctcgcc cttgatttcg tgggtggaga ccacttcacc cgggcagggg	1200
gcagccgctg ggaggaaggg gttccccagg tgctggctct cataagtgcc gggccttcta	1260
gtgacgagat tcgctacggg gtggtagcac tgaagcaggc tagcgtgttc tcattcggcc	1320
ttggagccca ggcgcctcc agggcagagc ttcagcacat agctaccgat gacaacttgg	1380
tgtttactgt cccggaattc cgtagctttg gggacctcca ggagaaatta ctgccgtaca	1440
ttgttgcggt ggcccaaagg cacattgtct tgaaaccgcc aaccattgtc acacaagtca	1500
ttgaagtcaa caagagagac atagtcttcc tgggtggatg ctcatctgca ctgggactgg	1560
ccaacttcaa tgccatccga gacttcattg ctaaagtcac ccagaggctg gaaatcggac	1620
aggatcttat ccagggtggc gtggcccagt atgcagacac tgtgaggcct gaattttatt	1680
tcaataccca tccaacaaaa agggaagtca taaccgctgt gcggaaaatg aagcccctgg	1740
acggctcggc cctgtacacg ggctctgctc tagactttgt tcgtaacaac ctattcacga	1800
gttcagccgg ctaccgggct gccgagggga ttcctaagct tttggtgctg atcacaggtg	1860
gtaagtccct agatgaaatc agccagcctg ccaggagct gaagagaagc agcataatgg	1920
cctttgccat tgggaacaag ggtgccgatc aggctgagct ggaagagatc gctttcgact	1980
cctccctggt gttcatccca gctgagttcc gagccgcccc attgcaaggc atgctgcctg	2040
gcttgctggc acctctcagg accctctctg gaaccctga agttcactca aacaaaagag	2100
atatcatctt tcttttggtt ggatcagcca acgttggaag aaccaatttc cttatgtgc	2160
gcgactttgt aatgaaccta gttaacagcc ttgatattgg aaatgacaat attcgtgttg	2220
gttttagtgca atttagtgac actcctgtaa cggagtcttc tttaaacaca taccagacca	2280
agtcagatat ccttggtcat ctgaggcagc tgcagctcca gggagggttcg ggcctgaaca	2340
caggctcagc cctaagctat gtctatgcc accacttcac ggaagctggc ggcagcagga	2400
tccgtgaaca cgtgccgag ctctctgctc tgctcacagc tgggcagtct gaggactcct	2460
atttgcaagc tgccaacgcc ttgacacgcg cgggcaccc gactttttgt gtgggagcta	2520
gccaggcgaa taaggcagag cttgagcaga ttgcttttaa cccaagcctg gtgtatctca	2580
tggatgattt cagctccctg ccagctttgc ctgagcagct gattcagccc ctaaccacat	2640
atgttagtgg aggtgtggag gaagtaccac tcgctcagcc agagagcaag cgagacattc	2700

tggttcctctt tgacggctca gccaatcttg tgggccagtt ccctgttggtc cgtgactttc 2760
tctacaagat tatcgatgag ctcaatgtga agccagaggg gacccgaatt gcggtggctc 2820
agtacagcga tgatgtcaag gtggagtccc gttttgatga gcaccagagt aagcctgaga 2880
tcctgaatct tgtgaagaga atgaagatca agacgggcaa agccctcaac ctggggtacg 2940
cgctggacta tgcacagagg tacatTTTTg tgaagtctgc tggcagccgg atcgaggatg 3000
gagtgcctca gttcctgggtg ctgctgggtc caggaagggtc atctgaccgt gtggatgggc 3060
cagcaagtaa cctgaagcag agtgggggtg tgcctttcat cttccaagcc aagaacgcag 3120
accctgctga gttagagcag atcgtgctgt ctccagcgtt tatcctggct gcagagtcgc 3180
ttccaagat tggagatctt catccacaga tagtgaatct cttaaaatca gtgcacaacg 3240
gagcaccagc accagtttca ggtgaaaagg acgtgggtgt tctgcttgat ggctctgagg 3300
gcgtcaggag cggcttcctt ctgttgaaag agtttgcca gagagtgggtg gaaagcctgg 3360
atgtgggcca ggaccgggtc cgcgtggccg tgggtgcagta cagcgaccgg accaggcccg 3420
agttctacct gaattcatat atgaacaagc aggacgtcgt caacgctgtc cgccagctga 3480
ccctgctggg agggccgacc cccaacaccg gggccgccct ggagtttggtc ctgaggaaca 3540
tcctgggtcag ctctgcggga agcaggataa cagaagggtgt gcccagctg ctgatcgtcc 3600
tcacggccga caggctctggg gatgatgtgc ggaacccctc cgtggctcgtg aagaggggtg 3660
gggctgtgcc cattggcatt ggcacgagg acgtgacat cacagagatg cagaccatct 3720
ccttcatccc ggactttgct gtggccattc ccaccttcg ccagctgggg accgtccaac 3780
aggctcatctc tgagaggggtg acccagctca cccgcgagga gctgagcagg ctgcagccgg 3840
tggtgcagcc tctaccgagc ccaggtgttg gtggcaagag ggacgtgggtc tttctcatcg 3900
atgggtccca aagtgccggg cctgagttcc agtacgttcg caccctcata gagaggctgg 3960
ttgactacct ggacgtgggc tttgacacca cccgggtggc tgtcatccag ttcagcgatg 4020
acccaaggc ggagttcctg ctgaacgccc attccagcaa ggatgaagtg cagaacgcgg 4080
tgcagcggct gagggccaag ggagggcggc agatcaacgt gggcaatgcc ctggagtacg 4140
tgtccaggaa catcttcaag agggccctgg ggagccgcat tgaagagggc gtcccacagt 4200
tcctggctct catctcgtct ggaaagtctg acgatgaggt ggtcgtcccg gcggtggagc 4260
tcaagcagtt tggcgtggcc cctttcacga tcgccaggaa cgagaccag gaggagctgg 4320
tgaagatctc gctgagcccc gaatatgtgt tctcgggtgag caccttcgg gagctgcca 4380
gcctggagca gaaactgctg acgcccata cgaccctgac ctgagagcag atccagaagc 4440
tcttagccag cactcgtat ccacctccag cagttgagag tgatgctgca gacattgtct 4500
ttctgatcga cagctctgag ggagttaggc cagatggctt tgacatatt cgagattttg 4560
ttagcaggat tgttcgaaga ctcaacatcg gcccagtaa agtgagagtt ggggtcgtgc 4620
agttcagcaa tgatgtcttc ccagaattct atctgaaaac ctacagatcc caggccccgg 4680
tgctggacgc catacggcgc ctgaggctca gaggggggtc cccactgaac actggcaagg 4740
ctctcgaatt tgtggcaaga aacctcttg ttaagtctgc ggggagtcgc atagaagacg 4800

ggggtgcccc acacctgggt ctggctctgg gtggaaaatc ccaggacgat gtgtccaggt 4860
 tcgcccaggt gatccgttcc tcgggcattg tgagtttagg ggtaggagac cggaacatcg 4920
 acagaacaga gctgcagacc atcaccaatg accccagact ggtcttcaca gtgcgagagt 4980
 tcagagagct tcccaacata gaagaaagaa tcatgaactc gtttggaacc tccgcagcca 5040
 ctctgcacc tccaggggtg gacacccctc ctcttcacg gccagagaag aagaaagcag 5100
 acattgtgtt cctgttggat ggttccatca acttcaggag ggacagtttc caggaagtgc 5160
 ttcgttttgt gtctgaaata gtggacacag tttatgaaga tggcgactcc atccaagtgg 5220
 ggcttgtcca gtacaactct gacccactg acgaattctt cctgaaggac ttctctacca 5280
 agaggcagat tattgacgcc atcaacaaag tggctctaca agggggaaga cacgccaaca 5340
 ctaagggtgg ccttgagcac ctgcggttaa accactttgt gcctgaggca ggcagccgcc 5400
 tggaccagcg ggtccctcag attgccttgg tgatcacggg aggaaagtcg gtggaagatg 5460
 cacaggatgt gagcctggcc ctacccaga ggggggtcaa agtgtttgct gttggagtga 5520
 ggaatatcga ctcgaggag gtggaaaga tagcgtccaa cagcgccaca gcgttccgcg 5580
 tgggcaacgt ccaggagctg tccgaactga gcgagcaagt tttggaaact ttgcatgatg 5640
 cgatgcatga aaccctttgc cctggtgtaa ctgatgctgc caaagcttgt aatctggatg 5700
 tgattctggg gtttgatggt tctagagacc agaatgtttt tgtggcccag aagggttcg 5760
 agtccaaggt ggacgccatc ttgaacagaa tcagccagat gcacaggggtc agctgcagcg 5820
 gtggccgctc gccaccgtg cgtgtgtcag tgggtggcaa cacgccctcg ggcccgttg 5880
 aggcctttga ctttgacgag taccagccag agatgctcga gaagtcccg aacatgcgca 5940
 gccagaccc ctacgtcctc acggaggaca ccctgaaggt ctacctgaac aagttcagac 6000
 agtcctcgcc ggacagcgtg aagggtgtca ttcatTTTtac tgatggagca gacggagatc 6060
 tggctgattt acacagagca tctgagaacc tccgccaaga aggagtccgt gccttgatcc 6120
 tgggtggcct tgaacgagt gtcaacttgg agcggctaata gcatctggag tttgggagcg 6180
 ggtttatgta tgacaggccc ctgaggctta acttgcctgga cttggattat gaactagcgg 6240
 agcagcttga caacattgcc gagaaagctt gctgtggggt tccctgcaag tgctctgggc 6300
 agaggggaga ccgcgggccc atcggcagca tcgggcaaaa gggatttcct ggagaagacg 6360
 gctaccgagg ctatcctggt gatgaggggt gacccggtga gcgtggtccg cctggtgtga 6420
 acggcactca aggtttccag ggctgcccgg gccagagagg agtaaagggtc tctcggggat 6480
 tcccaggaga gaagggcgaa gtaggagaaa ttggactgga tggcttgatg ggtgaagatg 6540
 gagacaaagg attgcctggt tcttctggag agaaaggga tcctggaaga aggggtgata 6600
 aaggacctcg aggagagaaa ggagaaagag gagatgttgg gattcgaggg gaccgggta 6660
 acccaggaca agacagccag gagagaggac ccaaaggaga aaccggtgac ctcgccccca 6720
 tgggtgtccc agggagagat ggagtacctg gaggacctgg agaaactggg aagaatggtg 6780
 gctttggccg aaggggaccc cccggagcta agggcaacaa gggcggtcct ggccagccgg 6840
 gctttgaggg agagcagggg accagaggtg cacagggcc agctggtcct gctggtcctc 6900

cagggctgat	aggagaacaa	ggcatttctg	gacctagggg	aagcggaggt	gcccgtggcg	6960
ctcctggaga	acgaggcaga	accggtccac	tgggaagaaa	gggtgagccc	ggagagccag	7020
gacaaaaagg	aggaatcggg	aacccgggcc	ctcgtgggga	gacgggagat	gacgggagag	7080
acggagttgg	cagtgaagga	cgcagaggca	aaaaaggaga	aagaggattt	cctggatacc	7140
caggaccaa	gggtaaccca	ggtgaacctg	ggctaaatgg	aacaacagga	cccaaaggca	7200
tcagaggccg	aaggggaaat	tcgggacctc	cagggatagt	tggacagaag	gggagacctg	7260
gctacccagg	accagctggt	ccaaggggca	acaggggcca	ctccatcgat	caatgtgccc	7320
tcatacaaa	catcaaagat	aaatgccctt	gctgttacgg	gcccctggag	tgccccgtct	7380
tccaacaga	actagccttt	gcttttagaca	cctctgaggg	agtcaaccaa	gacactttcg	7440
gccggatgcg	agatgtggtc	ttgagtattg	tgaatgtcct	gaccattgct	gagagcaact	7500
gcccgcagg	ggcccgggtg	gctgtgtgca	cctacaacaa	cgaggtgacc	acggagatcc	7560
ggtttctga	ctccaagagg	aagtcggtcc	tcctggacaa	gattaagaac	cttcaggtgg	7620
ctctgacatc	caaacagcag	agtctggaga	ctgccatgtc	gtttgtggcc	aggaacacat	7680
ttaagcgtgt	gaggaacgga	ttcctaata	ggaaagtggc	tgttttcttc	agcaacacac	7740
ccacaagagc	atccccacag	ctcagagagg	ctgtgtctaa	actctcagat	gcggggatca	7800
cccccttgtt	ccttacaagg	caggaagacc	ggcagctcat	caacgccttg	cagatcaata	7860
acacagcagt	ggggcatgcg	cttgtcctgc	ctgcaggagg	agacctcaca	gacttcctgg	7920
agaatgtcct	cacgtgtcat	gtttgcttgg	acatctgcaa	catcgacca	tcctgtggat	7980
ttggcagttg	gaggccttcc	ttcagggaca	ggagagcggc	agggagtgat	gtggacatcg	8040
acatggcttt	catcttagac	agcgtgaga	ccaccacct	gttccagttc	aatgagatga	8100
agaagtacat	agcgtacctg	gtcagacaac	tggacatgag	cccagatccc	aaggcctccc	8160
agcacttcgc	cagagtggca	gttgtgcagc	acgcgccttc	tgagtccgtg	gacaatgcca	8220
gcatgccacc	tgtgaagggtg	gaattctccc	tgactgacta	tggctccaag	gagaagctgg	8280
tggacttcct	cagcagggga	atgacacagt	tgcagggaac	cagggcctta	ggcagtgcca	8340
ttgaatacac	catagagaat	gtctttgaaa	gtgccccaaa	cccacgggac	ctgaaaattg	8400
tggctcctgat	gctgacgggc	gaggtgccgg	agcagcagct	ggaggaggcc	cagagagtca	8460
tcctgcaggc	caaatgcaag	ggctacttct	tcgtggctct	gggcattggc	aggaaggtga	8520
acatcaagga	ggtatacacc	ttcgccagt	agccaaacga	cgtcttcttc	aaattagtgg	8580
acaagtccac	cgagctcaac	gaggagcctt	tgatgcgctt	cgggaggctg	ttgccgtcct	8640
tcgtcagcag	tgaatatgct	ttttacttgt	ccccagatat	caggaaacag	tgtgattgg	8700
tccaagggga	ccaaccac	aagaacctg	tgaagtttgg	tcacaaacaa	gtaaatgttc	8760
cgaataacgt	tacttcaagt	cctacatcca	accagtgac	gacaacgaag	ccggtgacta	8820
cgacgaagcc	ggtgaccacc	acaacaaagc	ctgtaaccac	cacaacaaag	cctgtgacta	8880
ttataaatca	gcatctgtg	aagccagccg	ctgcaaagcc	ggcccctgcg	aaacctgtgg	8940
ctgccaagcc	tgtggccaca	aagacggcca	ctgttagacc	cccagtggcg	gtgaagccag	9000

```

caacagcagc gaagcctgta gcagcaaagc cagcagctgt aagaccccc gctgctgctg 9060
caaaaccagt ggcgaccaag cctgaggtcc ctaggccaca ggcagccaaa ccagctgcca 9120
ccaagccagc caccactaag cccgtgggta agatgctccg tgaagtccag gtgtttgaga 9180
taacagagaa cagcgccaaa ctccactggg agaggcctga gcccccggt cttattttt 9240
atgacctcac cgtcacctca gcccatgata agtccctggg tctgaagcag aacctcacgg 9300
tcacggaccg cgtcattgga ggcctgctcg ctgggcagac ataccatgtg gctgtggtct 9360
gctacctgag gtctcaggtc agagccacct accacggaag tttcagtaca aagaaatctc 9420
agccccacc tccacagcca gcaaggctcag cttctagtcc aaccatcaat ctaatggtga 9480
gcacagaacc attggtcttc actgaaacag atatatgcaa gttgccgaaa gacgaaggaa 9540
cttgaggga tttcatatta aaatggtact atgatccaaa caccaaaagc tgtgcaagat 9600
tctggtatgg aggttggtg ggaaacgaaa acaatttgg atcacagaaa gaatgtgaaa 9660
aggtttgctc tcctgtgctc gccaaacccg gagtcacag tgtgatggga acctaagcgt 9720
gggtggccaa catcatatac ctcttgaaga agaaggagtc agccatcgcc aacttgcttc 9780
tgtagaagct ccgggtgtag attcccttgc actgtatcat ttcattgctt gatttacact 9840
cgaactcggg aggggaacatc ctgctgcatg acctatcagt atggtgctaa tgtgtctgtg 9900
gacctcgtc ctctgtctcc agcagttctc tcgaatactt tgaatgttgt gtaacagtta 9960
gccactgctg gtgtttatgt gaacattcct atcaatccaa attccctctg gagtttcatg 10020
ttatgcctgt tgcaggcaaa tgtaaagtct agaaaataat gcaaatgtca cggctactct 10080
atatactttt gcttggttca ttttttttcc cttttagtta agcatgactt tagatgggaa 10140
gcctgtgtat cgtggagaaa caagagacca actttttcat tccctgcccc caatttcca 10200
gactagattt caagctaatt ttcttttct gaagcctcta acaaatgata tagttcagaa 10260
ggaagcaaaa tcccttaatc tatgtgcacc gttgggacca atgccttaat taaagaattt 10320
aaaaaagttg taatagagaa tatttttggc attcctctca atgtgtgtg ttttttttt 10380
ttgtgtgctg gagggagggg atttaatttt aattttaaaa tgtttaggaa atttatacaa 10440
agaaactttt taataaagta tattgaaagt ttaaaaaaaa aaaaaaaa 10488

```

<210> 22

<211> 1044

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

```

gaattccctg aggaggcgaa tccggcgggt atcagagcca tcagaaccgc caccatgacg 60
gtgggcaaga gcagcaagat gctgcagcat attgattaca ggatgaggtg catcctgcag 120
gacggccgga tcttcattgg caccttcaag gcttttgaca agcacatgaa tttgatcctc 180
tgtgactgtg atgagttcag aaagatcaag ccaaagaact ccaaacaagc agaaagggaa 240

```

gagaagcgag tcctcggctt ggtgctgctg cgaggggaga atctggtctc aatgacagta 300
 gagggacctc ctcccaaaga tactgggtatt gctcgagttc cacttgctgg agctgccggg 360
 ggcccaggga tcggcagggc tgctggcaga ggaatcccag ctgggggttc catgcccag 420
 gctcctgcag gacttgctgg gccagtcctg ggggttggtg ggccatcca acaggtgatg 480
 accccacaag gaagaggtac tgttgcagcc gctgcagctg ctgccacagc cagtattgcc 540
 ggggctccaa cccagtaccc acctggccgt gggggctctc cccacctat gggccgagga 600
 gcacccctc caggcatgat gggccacct cctggtatga gacctctat gggccccca 660
 atggggatcc cccctggaag agggactcca atgggcatgc cccctccggg aatgcggcct 720
 cctccccctg ggatgcgagg ccttctttga cccttgcca cagagtatgg aagtagctcc 780
 gcagaggcgt gggctcgatt cctcagggcc acgttaccac agacctgttt gtttcttatg 840
 ctgttgttcg tggagtctca tgggattgtc tggtttcct tacaggggcc cctccccgg 900
 gaatgcgccc accaaggccc tagactcatc ttggccctcc tcagctccct gcctgtttcc 960
 cgtaaggctg tacatagtcc ttttatctcc ttgtggccta tgaaactggt ttataataaa 1020
 ctcttaagag aacattataa ttgc 1044

<210> 23

<211> 1475

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

gtcgacgcgg ccgcgctccg ctcccgtag taacttggct ccgggggctc cgctcgcttg 60
 cccgcacgcc gcccgccacc caggaccgag ccgcccgcct ccgcccgtag caaaccttc 120
 cgacggccct cgctgcgcaa gccgggacgc ctctcccccc tccgcccccg ccgcggaaag 180
 ttaagtttga agagggggga agaggggaac atggacatga agaggaggat ccacctggag 240
 ctgaggaacc ggaccccgcc agctgttcga gaacttgtct tggacaattg caaatcaaat 300
 gatggaaaaa ttgagggtt aacagctgaa tttgtgaact tagagttcct cagtttaata 360
 aatgtaggct tgatctcagt ttcaaatctc cccaagctgc cttaaattgaa aaagcttgaa 420
 ctgagtgaaa atagaatctt tggaggcttg gacatgttag ctgaaaaact tccaaatctc 480
 acacatctaa acttaagtgg aaataaactg aaagatatca gcaccttgga acctttgaaa 540
 aagttagaat gtctgaaaag cctggacctc tttactgtg aggttaccaa cctgaatgac 600
 taccgagaga gtgtcttcaa gctcctgccc cagcttacct acttggtatg ctatgaccga 660
 gaggaccagg aagcacctga ctgagatgcc gaggtggatg gtgtggatga agaggaggag 720
 gacgaagaag gagaagatga ggaagacgag gacgatgagg atggtgaaga agaggagttt 780
 gatgaagaag atgatgaaga tgaagatgta gaaggggatg aggacgacga tgaagtcagt 840
 gaggaggaag aagaatttgg acttgatgaa gaagatgaag atgaggatga ggatgaagag 900

gaggaagaag gtgggaaagg tgaaaagagg aagagagaaa cagatgatga aggagaagat 960
 gattaagacc ccagatgacc tgcagaaaca gaactgttca gtattgggtg gactgctcat 1020
 ggattttgta gctgtttaaa aaaaaaaaaa aggtagctgt gatacaaac ccaggacacc 1080
 caccaccca aagagccaaa gaatagtcc tgtgacattc cgccttcctt ccatgtagtc 1140
 cctcttggtg atctaccacc aagcttgtgg acttcacccc aacaaaattg taagcgttgt 1200
 taggtttttg tgtaagattc ttgctgtagc gtggatagct gtgattgggtg agtcaaccgt 1260
 ctgtggctac cagttacact gagattgtaa cagcattttt actttctgta caacaaaaaa 1320
 gctttgtaaa taaaaatctta acatttttggg tctgtttttt catgctttgc tttttaatta 1380
 ttattattat tttttttaca ttaggacatt ttatgtgaca actgccaaaa aagtattttt 1440
 aagaatttaa gcgaataaaa cagttactct ttggc 1475

<210> 24

<211> 2690

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

gctcttttct cgggacggga gaggccgtgt agcgtcgccg ttactccgag gagataccag 60
 tcggtagagg agaagtcgag gttagagggg actgggaggc actttgctgt ctgcaatcga 120
 agttgagggg gcaaaaatgc agagtaataa aacttttaac ttggagaagc aaaaccatac 180
 tccaagaaaag catcatcaac atcaccacca gcagcagcac caccagcagc aacagcagca 240
 gccgccacca ccgccaatac ctgcaaatgg gcaacaggcc agcagccaaa atgaaggctt 300
 gactattgac ctgaagaatt ttagaaaacc aggagagaag accttcaccc aacgaagccg 360
 tctttttgtg ggaaatcttc ctcccgacat cactgaggaa gaaatgagga aactatttga 420
 gaaatatgga aaggcaggcg aagtcttcat tcataaggat aaaggatttg gctttatccg 480
 cttggaaacc cgaaccctag cggagattgc caaagtggag ctggacaata tgccactccg 540
 tggaaagcag ctgcgtgtgc gctttgcctg ccatagtgc tcccttacag ttcgaaacct 600
 tcctcagtat gtgtccaacg aactgctgga agaagccttt tctgtgtttg gccaggtaga 660
 gagggctgta gtcattgtgg atgatcgagg aaggccctca ggaaaaggca ttgttgagtt 720
 ctcagggaag ccagctgctc ggaagctctt ggacagatgc agtgaaggct ccttcctgct 780
 aaccacattt cctcgtcctg tgactgtgga gcccatggac cagttagatg atgaagaggg 840
 acttcagag aagctggtta taaaaaacca gcaatttcac aaggacgag agcagccacc 900
 cagatttgca cagcctggct cctttgagta tgaatatgcc atgcgctgga aggcactcat 960
 tgagatggag aagcagcagc aggaccaagt ggaccgcaac atcaaggagg ctcgtgagaa 1020
 gctggagatg gagatggaag ctgcacgcca tgagcaccag gtcattgctaa tgagacagga 1080
 tttgatgagg cgccaagaag aacttcggag gatggaagag ctgcacaacc aagaggtgca 1140

aaaacgaaag caactggagc tcaggcagga ggaagagcgc aggcgccgtg aagaagagat 1200
 gcggcggcac gaagaagaaa tgatgcggcg acacgaggaa ggattcaagg gaaccttccc 1260
 tgatgcgaga gagcaggaga ttcgatggg tcagatggct atgggaggtg ctatgggcat 1320
 aaacaacaga ggtgccatgc cccctgctcc tgtgccagct ggtaccccag ctcctccagg 1380
 acctgccact atgatgccgg atggaacttt gggattgacc ccaccaacaa ctgaacgctt 1440
 tggtcaggct gctacaatgg aaggaattgg ggcaattggg ggaactcctc ctgcattcaa 1500
 ccgtgcagct cctggagctg aatttgcccc aaacaaacgt cgccgatact aataagttgc 1560
 agtgtctagt ttctcaaaac ctttaaaaga aggacccttt ttggactagc cagaattcta 1620
 ccctggaaaa gtgttaggga ttctttccaa tagttagatc taccctgcct gtactactct 1680
 aagggattcc ttccaatagt tagatctacc ctgcctgtac tactctaggg agtatgctgg 1740
 aggcagaggg caagggaggg gtggtattaa acaatgcaat tctgtgtggg atattgttta 1800
 atcagttctg tgtggtgcat tcctgaagtc tctaattgtga ctgttgaggg cctggggaaa 1860
 ccatggcaaa gtggatccag ttagagccca ttaatcttga tcattccggg tttttttttt 1920
 tttgtccatc ttgtttcatt tgcttgcccc gccccgaga cggagtctta ctctgtcgcc 1980
 caggctggag tgtagtgga tgatctcggc tcactgcaat ctctgcctcc cgggttcaag 2040
 cttgtccagg ttgatcttga actcctgacc tcgtgatcta cccacctcgg tctcccaaaa 2100
 tgctgggatt acaggggtga gccaccgtgc ccaacctcac ttgcttctta tccttacact 2160
 cccccagccc cagagaaact gccacataca ccacaaaaac caaacatgcc ccaatgacct 2220
 tagccccatt gctccattca ctcccagggt agaattcagg caaacgtcca caaagggtcac 2280
 aggcagcgta catacggttc tggtataccc catatattac cccttcatgt cctaaagaag 2340
 acattttctc ttagagattt tcatttttagt gtatctttaa aaaaaaatc ttgtgttaac 2400
 ttgcctccat ctttttcttg gggtagggga caccagggaa tgacctttt gtgtctatga 2460
 tgttgctgtt cacagctttt cttgataggc ctagtacaat cttgggaaca gggttactgt 2520
 atactgaagg tctgacagta gctcttagac tcgcctatct taggtagtca tgctgtgcat 2580
 ttttttttct attggtgtac tgtgtttgat ttgtctcata tatttgaggt ttttctgaaa 2640
 aatggagcag taatgcagca tcaacctatt aaaatacttt taagcctttt 2690

<210> 25

<211> 1828

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

cagttacagg gagcaccacc agggaacatc tcggggagcc tggttggaag ctgcaggctt 60
 agtctgtcgg ctgcgggtct ctgactgccc tgtggggagg gtcttgccctt aacatccctt 120
 gcatttggtg gcaaagaaat ctgcttgga gaaggggtta cgctgtttgg ccgggcagaa 180

```

actccgctga gcagaacttg ccgccagaat gtcctccttg ttgctgagta tcatcgtcct 240
ccacgtcgcg gtgctgggtgc tgctgttcgt ctccacgata gtcagccaat ggatcgtggg 300
caatggacac gcaactgatc tctggcagaa ctgtagcacc tcttcctcag gaaatgtcca 360
ccactgtttc tcatcatcac caaacgaatg gctgcagtct gtccaggcca ccatgatcct 420
gtcgatcatc ttcagcattc tgtctctgtt cctgttcttc tgccaactct tcaccctcac 480
caaggggggc aggtttttaca tcaactggaat cttccaaatt cttgctgggtc tgtgcgtgat 540
gagtgtcgcg gccatctaca cggtaggca cccggagtg catctcaact cggattactc 600
ctacggtttc gcctacatcc tggcctgggt ggccttcccc ctggcccttc tcagcgggtgt 660
catctatgtg atcttgcgga aacgcgaatg aggcgcccag acggtctgtc tgaggctctg 720
agcgtacata gggaaggag gaaggga aaa cagaaagcag acaaagaaaa aagagctagc 780
ccaaaatccc aaactcaaac caaaccaaac agaaagcagt ggagggtggg gttgctgttg 840
attgaagatg tatataatat ctccggttta taaaacctat ttataaact ttttacatat 900
atgtacatag tattgtttgc tttttatgtt gaccatcagc ctctgtttga gccttaaaga 960
agtagctaag gaactttaca tcctaacagt ataatccagc tcagtatttt tgttttgttt 1020
tttgtttgtt tgttttgttt taccagaaa taagataact ccatctcgcc ccttcccttt 1080
catctgaaag aagatacctc cctcccagtc cacctcattt agaaaaccaa agtgtgggta 1140
gaaaccccaa atgtccaaaa gcccttttct ggtgggtgac ccagtgcata caacagaaac 1200
agccgctgcc cgaacctctg tgtgaagctt tacgcgcaca cggacaaaat gcccaaactg 1260
gagcccttgc aaaaacacgg cttgtggcat tggcatactt gcccttacag gtggagtatc 1320
ttcgtcacac atctaaatga gaaatcagtg acaacaagtc tttgaaatgg tgctatggat 1380
ttaccattcc ttattatcac taatcatcta acaactcac tggaaatcca attaacaatt 1440
ttacaacata agatagaatg gagacctgaa taattctgtg taatataaat ggtttataac 1500
tgcttttgta ctagctagg ctgctattat tactataatg agtaaatcat aaagccttca 1560
tactccac atttttctta cggctcggagc atcagaacaa gcgtctagac tccttgggac 1620
cgtgagttcc tagagcttgg ctgggtctag gctgttctgt gcctccaagg actgtctggc 1680
aatgacttgt attggccacc aactgtagat gtatatatgg tgcccttctg atgctaagac 1740
tccagacctt ttgtttttgc tttgcatttt ctgattttat accaactgtg tggactaaga 1800
tgcattaaaa taaacatcag agtaactc 1828

```

<210> 26

<211> 500

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

```

gctctcagag gcagcgtgcg ggtgtgctct ttgtgaaatt ccaccatggc gtaccgtggc 60

```


cagggtcaga aagtgcagaa gggttatgggtg cagcccatca acctcatctt cagatactta 120
 caaaatagat cgcggattca ggtgtggctc tatgagcaag tgaatatgcg gatagaaggc 180
 tgtatcattg gttttgatga gtatatgaac cttgtattag atgatgcaga agagattcat 240
 tctaaaacaa agtcaagaaa acaactgggt cggatcatgc taaaaggaga taatattact 300
 ctgctacaaa gtgtctccaa ctagaaatga tcaatgaagt gagaaattgt tgagaaggat 360
 acagtttggt tttagatgtc ctttgtccaa tgtgaacatt tattcatatt gttttgatta 420
 ccctcgtgtt actacaagat ggcaataaat actatgggat tgtttgtatt aaaaaattta 480
 cattgcttct taaaaaaaaa 500

<210> 27

<211> 4661

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

gctggacttg cctgcggtga cacctgctcc cctctgagag cttcagggtc tccggcctgc 60
 cttcactggg ttgtgtccag agccggactg attctctcaa tttgcatctc tcagcctgtt 120
 aaacaagaaa acgaaaaacc cttccagaa aacatggatg cttttgaaaa agtgagaaca 180
 aaattagaaa cacagccaca agaagaatat gaaatcatca atgtggaagt taaacatggg 240
 ggttttgttt attaccaaga aggttgttgc ttggttcgtt ccaaagatga agaagcagac 300
 aatgataatt atgaagtttt attcaatttg gaggaactta agttagacca gcccttcatt 360
 gattgtatca gagttgctcc agatgaaaaa tatgtggctg ccaagataag aactgaagat 420
 tctgaagcat ctacctgtgt aattataaag ctacgcatc agcccgtaat ggaagcttct 480
 ttcccgaatg tgtccagttt tgaatgggta aaggacgagg aagatgaaga tgttttattc 540
 tacaccttcc agaggaacct tcgctgtcat gacgtatatc gagccacttt tgggtgataac 600
 aaacgtaatg aacgctttta cacagaaaaa gaccaagct actttgtttt cttttatctt 660
 acaaaaagaca gtcgtttcct caccataaat attatgaaca agactacttc tgaagtgtgg 720
 ttgatagatg gcctgagccc ttgggaccca ccagtactta tccagaagcg aatacatggg 780
 gtcctttact atgttgaaca cagagatgat gaattataca ttctcactaa tgttggagaa 840
 cctacagaat ttaagctaag gagaacagcg gctgataccc ctgcaattat gaattgggat 900
 ttatttttta caatgaagag aaatacaaaa gtgatagact tggacatgtt taaggatcac 960
 tgtgttctat ttctgaagca cagcaatctc ctttatgtta atgtgattgg tctggctgat 1020
 gattcagttc ggtctctaaa gctccctcct tgggcctgtg gattcataat ggatacaaat 1080
 tctgaccaa agaactgccc ctttcaactt tgctctcaa tacgtcccc aaaatattac 1140
 acatacaagt ttgcagaagg caaactgttt gaggaactg ggcatgaaga cccaatcaca 1200
 aagactagtc gcgtttttacg tctagaagcc aaaagcaagg atggaaaatt agtgccaatg 1260

actgttttcc acaaaactga ctctgaggac ttgcagaaga aacctctctt ggtacatgta 1320
 tatggagctt atggaatgga tttgaaaatg aatttcaggc ctgagaggcg ggtcctggtg 1380
 gatgatggat ggatattagc atactgccat gttcgagggtg gtggtgagtt aggcctccag 1440
 tggcacgctg atggccgcct aactaaaaaa ctcaatggcc ttgctgattt agaggcttgc 1500
 attaagacgc ttcattggcca aggccttttct cagccaagtc taacaaccct gactgctttc 1560
 agtgctggag gggtgcttgc aggagcattg tgtaattcta atccagagct ggtgagagcg 1620
 gtgacttttg aggcaccttt cttggatggt ctcaacacca tgatggacac tacacttcct 1680
 ctgacattag aagaattaga agaattgggg aatccttcat ctgatgaaaa acacaagaac 1740
 tacataaaac gttactgtcc ctatcaaaat attaaacctc agcattatcc ttcaattcac 1800
 ataacggcat atgaaaacga tgaacgggta cctctgaaag gaattgtaag ttatactgag 1860
 aaactcaagg aagccatcgc ggagcatgct aaggacacag gtgaaggcta tcagaccctt 1920
 aatattattc tagatattca gcctggaggc aatcatgtaa ttgaggattc tcacaaaaag 1980
 attacagccc aaattaaatt cctgtacgag gaacttggac ttgacagcac cagtgttttc 2040
 gaggatctta agaaatacct gaaattctga aacactgcat tcaactggga attggaaaca 2100
 cactgaaata tttcatagtc ttacttccaa ttgagttagc aaaaaaaaaa ttaataactt 2160
 gagactttta agttattaat tttttaaaat gtgcttctcc atctaaattt tgcttagtct 2220
 acatctcact tgcttatact attcctccat tgatgcacat gccattaac ctaggaaagt 2280
 agttttcaaa tcatgtcctt tagaaggatg tggagtagag ggaagggaag gattggtgat 2340
 agcagagctc caggcctccc ttccagtcag aacagttgag cagtttaca attagtgtcc 2400
 tgcctctttg ctagcaaatg cttttagaca ctgtggcagt gagtcatcct ctaatttcta 2460
 tgactgcatt ttaagggaaa agataaaatt cttcccctta aaattcgta aagtttttga 2520
 ataactctgg gtcctaattg gttctggtca tccctgattg atgctatctg aataaagtta 2580
 taagctccta taagccataa tttactttta aacattttat ttttttcaa acatttgaga 2640
 acctttctta aagcggttac attcaagcta cagaaatata gaagaattaa tgattgttca 2700
 ccaagcagca tgctgtacat gaagctatta caaatgctta caatccact gaaatgccag 2760
 tgtcttcac tcttcataaa ggtgcctaac acgagggtata cagtatgttc agtacctgg 2820
 aatagcatgc tcgattggaa acaaagcatc tatctctgaa agctgttttg cgatgaagga 2880
 gattcttcgt gttgtgttca aagatgagtc cctctccctt gtccagaaaa atgccacttg 2940
 tatcaacttt actgcctttg tcggcagaat tggacttaaa ccttattctt attttagcgg 3000
 gaaggcccga aatcatatta tgtagattta acagtgttga ttctccaaaa ttcagaacca 3060
 cgataaagat tctgtcagtg ccatccagct ctcttggtga cacaacatag tggctgtcat 3120
 tcctcaaatt gcaaaaccag cccctgttga ggagtagctc attggcatga agtagactta 3180
 aatcttgata taacttcaaa gccgatctgg gctgagtcct ttggacctat ttttttaaaa 3240
 aagtatttac gtaagtgttt gattctaaga attgtttgta agtattttta atatattgta 3300
 aggagttatt tacccaaaac acttgctcca attttgcccc ttataattgc caaattgtaa 3360

gcatcaataa gtaggtaaga acaatttata taaaaactga tagaaatgac aaattcgggg 3420
 tttcggcttg tccgggagtc aataagtacg cacagtgtc tgctacattg tagagtttct 3480
 gtagagatca aatttgactc cacttttagga gtcccaaagc aaatgtccat gtctaagatg 3540
 aatattttaac ttgcatagtc attctgtgct atattgtaac tgccagatgg ccagaaaagaa 3600
 ggcaacagtg gactcagact tctgaggaat ttgggtttgt tcccctttgt agactaatgt 3660
 gtaggttgct gttgtgcgaa gatcgtgtaa ctttagcaga catgtatttc ttgcacagct 3720
 aatagaagac aaagttgaaa aaaaggatgc aaaataaaaa gctgcctaag gtgaaagtta 3780
 gaaattgtag actttttttt accataatag tatgtgttca ttgaagatga tttgggttta 3840
 ttttacagct atataaaaca taatttgatg atgtacttct aacctttcaa gcattttctg 3900
 ttattgacta tataatatag cctccataaa tgtttttaat gacaatattc tgttgaacgg 3960
 ttgtaccata ctacagccatg ccttttcatt ttgacgatag tgtttctaatt attttgatt 4020
 tttattcccc tccccccatt tttgtattac ttaagataga ttatcagaaa gacagttact 4080
 ttgtcaaaga gtatgggcac ttgatacata atgccaaatt attcttcata agagctgttg 4140
 ccaaatacagt gataatgttc atttaattgt attcttgcca gccatgttta ctgggggtgat 4200
 agttgttatt gtggttggtta ttgttcttta ggggtagggt cccaatatgt ggtctttaaa 4260
 taattatcta atggtgttta aaaagatgtt tattctgttt gtcagggtaca aagatattta 4320
 tgatacatgt atgacttgct taagttatta acattttctc tagccttagg taatgcatga 4380
 aagcacatgt ttcagtgcca ctacataag aagtgcccg taagtgttag ctattattgt 4440
 ctacttgagt tactactttc taaaagtatg ttgaagtctt tttctgtaat tgcagatttg 4500
 ttgattttgc atttgagtat tttctatatt ttgaagctgt tagatgcata gtcattgatt 4560
 ttggtggaat gttttatcaa tttttgaaaa ttgcctttgt ctcatataat gcttttcata 4620
 ttgaactata tttgtctgc tattaataac ttccaagcct g 4661

<210> 28

<211> 1135

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

ggatccggca acgaaggtac catggccgga ctccggagcc gcacaaacca gggctcgcca 60
 tgaagccagg attcagtcct cgtgggggtg gctttggcgg ccgagggggc tttggtgacc 120
 gtgggtggtc tggaggccga gggggctttg gcgggggccc aggtcgaggc ggaggcttta 180
 gaggtcgtgg acgaggagga ggtggaggcg gcggcgccgg tggaggagga ggaagagggtg 240
 gtggaggcct ccatctgtgt ggcaaccggg gtcgtggctg gggaggaaaa agaggaaacc 300
 agtcggggaa gaatgtgatg gtggagccgc atcggcatga ggggtgtctt atttgtcgag 360
 gaaaggaaga tgcactggtc accaagaacc tgggtccctg ggaatcagtt tatggagaga 420

agagagtctc gatttcggaa ggagatgaca aaattgagta ccgagcctgg aacccttcc	480
gctccaagct agcagcagca atcctgggtg gtgtggacca gatccacatc aaaccggggg	540
ctaaggttct ctacctcggg gctgcctcgg gcaccacggt ctcccatgtc tctgacatcg	600
ttggtccgga tgggttagtc tatgcagtcg agttctccca ccgctctggc cgtgacctca	660
ttaacttggc caagaagagg accaacaatca ttcctgtgat cgaggatgct cgacaccac	720
acaaataaccg catgctcatc gcaatggtgg atgtgatctt tgctgatgtg gcccagccag	780
accagacccg gattgtggcc ctgaatgccc acaccttcct gcgtaatgga ggacactttg	840
tgatttccat taaggccaac tgcattgact ccacagcctc agccgaggcc gtgtttgcct	900
ccgaagtga aaagatgcaa caggagaaca tgaagccgca ggagcagttg acccttgagc	960
catatgaaag agaccatgcc gtggtcgtgg gagtgtacag gccaccccc aaggtgaaga	1020
actgaagttc agcgtgtgca ggattgagag agatgtgtgt tgatactgtt gcacgtgtgt	1080
ttttctatta aaagactcat ccgtcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa aaaaa	1135

<210> 29

<211> 6734

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29	
cccagttgtc tgcgggctgc ggggagctaa gtccccagat tggaggaggc tggctctggt	60
cttcgatgca caggagtggc cgttatggaa gcgagcagca gcgtgcaggg tcaaagacag	120
ccggccccc atgtcagtg tctaggatgg ccagtgaagg caccaacatc ccaagtcctg	180
tgggtgcgca gattgacaag cagtttctga tttgcagtat atgcctggaa cgggtacaaga	240
atcccaagg tctcccctgt ctgcacactt tctgcgagag gtgcctgcag aactacattc	300
ctgcccacag tttaacctc tcctgcccag tgtgccgcca gacctcatc ctgcccgaga	360
aaggggtggc cgcgctccag aacaatttct tcatcacaaa cctgatggac gtgctgcagc	420
gaactccagg cagcaacgct gaggagtctt ccatactgga gacagtcact gctgtggctg	480
cgggaaagcc tctctcttgc ccaaaccacg atgggaatgt gatggaattt tactgccagt	540
cctgtgagac tgccatgtgt cgggagtgca cggaggggga gcacgcagag caccacacag	600
ttccactcaa ggatgtggtg gaacagcaca aggcctcgct ccagggtccag ctggatgctg	660
tcaacaaaag gctcccagaa atagattctg ctcttcagtt catctctgaa atcattcatc	720
agttaaccaa ccaaaaggcc agcatcgtgg atgacattca ttccaccttt gatgagctcc	780
agaagacttt aaatgtgctg aagagtgtgc tgcttatgga attggaggtc aactatggcc	840
tcaaacacaa agtctccag tcgcagctgg atactctgct ccaggggcag gagagcatta	900
agagctgcag caacttcaca gcgcaggccc tcaacatgg cacggagacc gaggtcctac	960
tgggtgaagaa gcagatgagc gagaagctga acgagctggc cgaccaggac ttccccttgc	1020

acccgcgga gaacgaccag ctggatttca tcgtggaaac cgaggggctg aagaagtcca 1080
 tccacaacct cgggacgatc ttaaccacca acgccgttgc ctcagagaca gtggccacgg 1140
 gcgaggggct gcggcagacc atcatcgggc agcccatgtc cgtcaccatc accaccaagg 1200
 acaaagacgg tgagctgtgc aaaaccggca acgcctacct caccgccgaa ctgagcacc 1260
 ccgacgggag cgtggcagac ggggagatcc tggacaacaa gaacggcacc tatgagtttt 1320
 tgtacactgt ccagaaggaa ggggacttta ccctgtctct gagactctat gaccagcaca 1380
 tccgaggcag cccgttttaag ctgaaagtga tccgatccgc tgatgtgtct cccaccacag 1440
 aaggcgtgaa gaggcgcgtt aagtccccgg ggagcgcca cgtcaagcag aaagctgtga 1500
 aaagaccgc aagcatgtac agcactggaa aacgaaaaga gaatcccatc gaagacgatt 1560
 tgatctttcg agtgggtacc aaaggaagaa ataaaggaga gtttacaat cttcagggg 1620
 tagctgcatc tacaatgga aagatattaa ttgcagacag taacaaccaa tgtgtgcaga 1680
 tattttccaa tgatggccag ttcaaaagtc gttttggcat acggggacgc tctccggggc 1740
 agctgcagcg gccacagga gtggctgtac atcccagtg ggacataatc attgccgatt 1800
 atgataataa atgggtcagc attttctcct ccgatgggaa atttaagaca aaaattggat 1860
 caggaaagct gatgggaccc aaaggagttt ctgtggaccg caatgggcac attattgttg 1920
 tggacaacaa ggcgtgtgc gtgtttatct tccagccaaa cgggaaaata gtcaccaggt 1980
 ttggtagccg aggaaatggg gacaggcagt ttgcagggtcc ccattttgca gctgtaaata 2040
 gcaataatga gattattatt acagatttcc ataatcattc tgtcaagggtg tttaatcagg 2100
 aaggagaatt catgttgaag tttggctcaa atggagaagg aaatgggcag tttaatgctc 2160
 caacaggtgt agcagtggat tcaaatggaa acatcattgt ggccgactgg ggaaacagca 2220
 ggatccaggt ttttgatggg agtggatcat ttttgccta cattaacaca tctgctgacc 2280
 cactctatgg cccccaaggc ctggccctaa cttcagatgg tcatgttgtg gttgcagact 2340
 ctggaaatca ctgtttcaaa gtctatcgat acttacagta atggtgggca ggtggatacc 2400
 cgcttccatg gtcttgact ataaactgga atggatttct caatgcggga ccagattatg 2460
 actagagttt ttatgccaga aggaatcatt ggtgaacttt ccaaggttat ttctgaatgt 2520
 aacaatttcc ttaaaaatga cttatccaat ttctgtattt cacctttagg gttaaaaaa 2580
 actcttctac tgaatctata aaaactgcag ttttacatct gtgaactatg gcttaaggga 2640
 caggatttat gtagctaaac taattttgca aatcaaacag acacttaaaa aaactagcat 2700
 atgtaaagggt attcgtaat cctgtgaatg gtagcttttg cacagaactt ccaaagcaa 2760
 aacaaaaaca aaatctattg tagttatata cttcatttaa cctaggtcac aagaccagg 2820
 gaatcttcta acctcacttt tacagtaggt attactcttg tgacattttt ttggttatca 2880
 acaactaaat ataaattact ttggaaaaag taaggctgtc ttgcaaatg atcccagctc 2940
 tgattagcag ccctctggag ttcagaactt aagtatcagt gcaaatttct caacctttct 3000
 gggttagaca aagatccttt tttgtgtgtt cttttacca cccctttggc tcaccttgta 3060
 tcagcaaaca aagtacttct tcagggaac ctgaaatttc taatgccttg aaaagcatat 3120

tacaaaagta atgctacctt ttgggaaaca aactgccccg ttaactccag atcattgcac	3180
tggaatgtaa tcaagaaagt tagtcatgtt ttatgtacca tgttttcaca cgtgtctctt	3240
ctcttcgact tcctgaaagc gaaagcttta cctcctgcaa atgtcagcac atgtagtagg	3300
acaccagtat ctaggacag agagccataa gtagcccttt ggaggactga tgggtgtcaac	3360
caaaggcatg tgattgatta atgattcccc cttagaaagc aagtgttacc aaagttgtgt	3420
tatcttgaaa gcattacagg taagggcatg ttatggttat ttatcattgt ttaatgaata	3480
gtagaggtgt caagggacta tgtatacatg attagggtaa gatagaatgt attatatata	3540
tatatatata tacacacaca catatatata gctgaatctt tgggtgtattg aaataggcag	3600
cactctgaaa gacagaagct tcgtccagcc actcttcagc acattccttt actaagcagt	3660
ttaaagccgt ctagtggag caagccctaa agcagattta atttttgcc tttccaaga	3720
atgacggtgg tggcttttag tcagaaaatg gccttctgtg ctttcaaaaa aaaaacaaaa	3780
aaaaaaccac acacacacat aaaaaacca acaggtcaaa ataaaagttg aacttgagtt	3840
acatttaatt taaatataaa tgcattttga gaaatgttaa gaacaattta gtcaatcgtt	3900
catctgtcat tggtagtga aaataagctg tgggtctattt ccactgttta attttctact	3960
cagttctacc aaataggatg tcatgtttga catttttgat agtgactttg ggggtcttctt	4020
cactgaaagc accttagaac tgtactataa gaaaacattt cccctatgta taattatatg	4080
aatgtgatgt ttattgctta ttaatttata attcagtcatt tctctatata ggacttctta	4140
aaatttagaa gggaaatcta gctacttcaa attgtctgtt aaattttatta tgcccaaata	4200
aacctctgaa aaaagggttt tccaggaaga ttacattta ggtttaatat ttttttagtt	4260
aggtagagtt ttaaaaaata cttgagcctg tccgtgataa agctataaaa ttcaataact	4320
ttttagaatg ttaaatgaag aactgtttc ctaacatcag tgagatacat ctttgaattt	4380
aaacattcat atttactgag tacctactag gtaccaagta ctcttttagg cactggaaat	4440
acagtgatgg acaaaacagg taaaaaatcg ctgccccctc agagctgaca ttctggggtg	4500
ggaatttcat ttgcccagct actaacgttc tgcacaaaag acaggctaga ctcttgtcta	4560
gattgtttaa aagaaacttt tcaaattggg tacattaatt ttagtttatt ttcacaagta	4620
aaaatggctt ttattttaga ttctttctgt cccaggctgt tgatcttaaa actagttgat	4680
ttaaagagtt tttttgcaca acatttcaat tatattttgt aacttagaaa ttaacttaca	4740
atctaaccag ccatcatatc atatcctatc aggctagata tctcaatagt agactgaata	4800
caaagctaatt tttttttaca tgtcaatatt ggcacaaact ggaatgaaag aatagtttga	4860
ttcagacctg ctccactatg tgttgctaaa acacatgcta tgagcactcg aggaaacact	4920
atattttttc caaaaaatat gtgattatat atgttaaagt atagataaca ttccacactt	4980
ggatacatat gtgcatttac tgtatttctt ggtaagcata tttttggggg aaagtgtctgc	5040
tgatatgata caagtagaca aaattttaa gaaattttgt cacattctat ggaaatgggt	5100
ttctggtaaa ctgagaagga tattaataa agtggctttt ttctgggcta ccattattgt	5160
ttgatttctc ttgtcaagt gtatagaacc tgtcatatc tcatgataag tagcactgaa	5220

aaattactca ttcaaatttc ccctgggcac gtaaggcaaa atattgccgg ttgggatttc 5280
 aaggtcagtg acgacgcatt tcctcccagt acagaccccc cagccccctt tgctggacat 5340
 ggggaggcag agagtcactt gaccatccag aaatacatga ctacaagtcc tttatgactg 5400
 ttgcccattt tttttaatgg tacttagtat ttgatcaaa ctttagtctc cagaactaaa 5460
 caagtcctta agtttcctta ttttaattta ctgtgactag atttgaagca aataaatact 5520
 ccagatccat gcagctagaa cacacttgct tccactacta aatatacagg gtatgtccta 5580
 acatggagtt aactggaata gcagtacact agcaagtatc tgtgaatcct tagcactgac 5640
 ggggttaacag aaatgctttg gtaataccta cttagttaat tggaggaagt agtaaataaa 5700
 cattaggtaa tctgcagatt acttcaaatt ggaaaaatct tttttagtag tctatagtag 5760
 cctctctatt cactagcttc tgaaaagggg ggagtatttt tagtttgaca atttaataat 5820
 ttaaaaaaaa gacatctcca ggtaggaaaa aatgaaagct atttcatgca aacattatct 5880
 aatttagctt aaaagtgaag gtggaataac tgttggtttc tgtaaagtgt gcagggtttt 5940
 aaactttata attactttta tatttttgat aactagaaat ctagtattgc cataaaggaa 6000
 actaagtgcc catcaaagat ttgttttgta taaataaaga attatttggt ttgttttcaa 6060
 tgacagtaag ctacaaatca tgatgcttaa aaactttcta aagatgaatt gtgtggcagt 6120
 gattggctctg tttgtggaga atgtatgaaa gctattaata ttctagaata gattaataaa 6180
 ttggctatgt tgttccaatg aatgtacagc acttccatta acttttgaaa gcaacacagc 6240
 cttaaaactca atgcttttgc tttatgacat gggaatgttc tgtcatcaat ggagtgtatt 6300
 cttgtaatag aattctttat atcgttctca attctataga ctttcaagcc tatgtatgaa 6360
 tatgaagggg tttttttttt tttgctttgt tttcttttta gattttgtac attccatctt 6420
 tataggctctg tttcatatgt tttatgtata gaacactaag tcttgactc tctgacattg 6480
 atactgatat attctcgtca tttgttcttt tatgaatcaa aatgttgact gcctatttaa 6540
 agaaaagaat gaacgctgtg catcaaagt tttgtatgtt cgtagctaca tacgtaccac 6600
 agtatttttg atgcttttag ctacaatgaa actttcaatt aattctgtct tgaaacatag 6660
 gagaaacagg attcatgtgt atctctttac catgcacaaa atctcaaatc attataataa 6720
 agcttggttt ctcc 6734

<210> 30

<211> 3744

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

ccacgcgtcc ggtggcggtc gagcgtggcg taggcgaatc ctcggcacta agcatatgga 60
 cctcgcggcg gcagcggagc cgggcgccgg cagccagcac ctggagggtc gcgacgaggt 120
 ggccgagaag tgccagaaac tgttcctgga cttcttgagg gagtttcaga gcagcgatgg 180

agaaattaaa	tacttgcaat	tagcagagga	actgattcgt	cctgagagaa	acacattggt	240
tgtgagtttt	gtggacctgg	aacaatttaa	ccagcaactt	tccaccacca	ttcaagagga	300
gttctataga	gtttaccctt	acctgtgtcg	ggccttgaaa	acattcgtca	aagaccgtaa	360
agagatccct	cttgccaagg	atttttatgt	tgcattccaa	gacctgccta	ccagacacaa	420
gattcgagag	ctcacctcat	ccagaattgg	tttgctcact	cgcatcagt	ggcaggtggt	480
gcggaactac	ccagttcacc	cagagcttgt	gagcggaact	tttctgtgct	tggactgtca	540
gacagtgatc	agggatgtag	aacagcagtt	caaatacaca	cagccaaaca	tctgccgaaa	600
tccagtttgt	gccaacagga	ggagattcct	actggatata	aataaatcaa	gatttggtga	660
ttttcaaaag	gttcgtattc	aagagaccca	agctgagctt	cctcgaggga	gtatcccccg	720
cagtttagaa	gtaattttta	gggctgaagc	tgtggaatca	gctcaagctg	gtgacaagt	780
tgactttaca	gggacactga	ttgttggtcc	tgacgtctcc	aagcttagca	caccaggagc	840
acgtgcagaa	actaattccc	gtgtcagtgg	tggtgatgga	tatgagacag	aaggcattcg	900
aggactccgg	gcccttggtg	ttagggacct	ttcttatagg	ctggctcttc	ttgcctgctg	960
tgttgcgcca	accaacccaa	ggtttggggg	gaaagagctc	agagatgagg	aacagacagc	1020
tgagagcatt	aagaacccaa	tgactgtgaa	agaatgggag	aaagtgtttg	agatgagtca	1080
agataaaaat	ctataccaca	atctttgtac	cagcctgttc	cctactatac	atggcaatga	1140
tgaagtaaaa	cggggtgtcc	tgctgatgct	ctttggtggc	gttccaaaga	caacaggaga	1200
agggacctct	cttcgagggg	acataaatgt	ttgcattggt	ggtgacccaa	gtacagctaa	1260
gagccaattt	ctcaagcacg	tggaggagtt	cagccccaga	gctgtctaca	ccagtggtaa	1320
agcgtccagt	gctgctggct	taacagcagc	tggtgtgaga	gatgaagaat	ctcatgagtt	1380
tgctattgag	gctggagctt	tgatgttggc	tgataatggg	gtgtgttgta	ttgatgaatt	1440
tgataagatg	gacgtgcggg	atcaagttgc	tattcatgaa	gctatggaac	agcagaccat	1500
atccatcact	aaagcaggag	tgaaggctac	tctgaacgcc	cggacgtcca	ttttggcagc	1560
agcaaaccac	atcagtggac	actatgacag	atcaaaatca	ttgaaacaga	atataaattt	1620
gtcagctccc	atcatgtccc	gattcgatct	cttctttatc	cttgtggatg	aatgtaatga	1680
ggttacagat	tatgccattg	ccaggcgcat	agtagatttg	cattcaagaa	ttgaggaatc	1740
aattgatcgt	gtctattccc	tcgatgatat	cagaagatat	cttctctttg	caagacagtt	1800
taaacccaag	atttccaaag	agtcagagga	cttcattgtg	gagcaatata	aacatctccg	1860
ccagagagat	ggttctggag	tgaccaagtc	ttcatggagg	attacagtgc	gacagcttga	1920
gagcatgatt	cgtctctctg	aagctatggc	tcggatgcac	tgctgtgatg	aggtccaacc	1980
taaacatgtg	aaggaagctt	tccggttact	gaataaatca	atcatccgtg	tggaaacacc	2040
tgatgtcaat	ctagatcaag	aggaagagat	ccagatggag	gtagatgagg	gtgccgggtg	2100
catcaatggg	catgctgaca	gccctgctcc	tgtgaacggg	atcaatggct	acaatgaaga	2160
cataaatcaa	gagtctgctc	ccaaagcctc	cttaaggctg	ggcttctctg	agtactgccg	2220
aatctctaac	cttattgtgc	ttcacctcag	aaagggtgga	gaagaagagg	acgagtcagc	2280

attaaagagg agcgagcttg ttaactggta cttgaaggaa atcgaatcag agatagactc 2340
 tgaagaagaa cttataaata aaaaaagaat catagagaaa gttattcatc gactcacaca 2400
 ctatgatcat gttctaattg agctcaccca ggctggattg aaaggctcca cagaggggaag 2460
 tgagagctat gaagaagatc cctacttggg agttaaccct aactacttgc tcgaagattg 2520
 agatagtga agtaactgac cagagctgag gaactgtggc acagcacctc gtggcctgga 2580
 gcctggctgg agctctgcta gggacagaag tgtttctgga agtgatgctt ccaggatttg 2640
 ttttcagaaa caagaattga gttgatggtc ctatgtgtca cattcatcac aggtttcata 2700
 ccaacacagg cttcagcact tcctttgggtg tgtttctgtg cccagtgaag ttggaaccaa 2760
 ataatgtgta gtctctataa ccaatacctt tgtttctatg tgtaagaaaa ggcccattac 2820
 ttttaaggta tgtgctgtcc tattgagcaa ataacttttt ttcaattgcc agctactgct 2880
 tttattcatc aaaataaaat aacttggttct gaagttgtct attggatttc tttctactgt 2940
 accctgatta ttacttccat ctacttctga atgtgagact ttcccttttt gcttaacctg 3000
 gagtgaagag gtagaactgt ggtattatgg atgaggtttc tatgagaagg agtcattaga 3060
 gaactcatat gaaagctaga ggccttagag atgactttcc aagggttaatt ccagtttttt 3120
 ttttttttaa gtttataaaa gtttattata ctttttttaa attactcttt agtaatttat 3180
 tttacttctg tgtcctaagg gtaatttctc aggattgttt tcaaattgct tttttagggg 3240
 aaataggcca tttgctatat tacaagcaat ccccaaattt tatggtcttc caggaaaagt 3300
 tattaccgtt tatgatacta acagttcctg agacttagct atgatcagta tgttcatgag 3360
 gtggagcagt tcctgtgttg cagcttttaa caacagatgg cattcattaa atcacaaagt 3420
 atgttaaagg tcacaaaagc aaaataactg tctgaggcta aggcccacgt gggacagtct 3480
 aatacccatg agtactcaac ttgccttgat gtctgagctt tccagtcaa tgtgaatttg 3540
 agcagccaga aatctattag tagaaagcaa gacagattaa tataggtaa aacaatgatt 3600
 taaatatgtt tctccaata attatctctt tccctggaat caacttgat gaaaccttgt 3660
 caaatgtac tccacaagta tgtacaatta agtattttta aaataaatgg caaacattaa 3720
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3744

<210> 31

<211> 3321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

ttgtgagtct ataactcgga gccgttgggt cggttctgc tattccggcg cctccactcc 60
 gtcccccgcg ggtctgctct gtgtgccatg gacggcattg tcccagatat agccgttggg 120
 acaaagcggg gatctgacga gcttttctct acttgtgtca ctaacggacc gtttatcatg 180
 agcagcaact cggcttctgc agcaaagca aatgacagca agaagttaa aggtgacagc 240

cgaagtgcag	gcgtcccctc	tagagtgatc	cacatccgga	agctccccat	cgacgtcacg	300
gagggggaag	tcattctcct	ggggctgccc	tttggaagg	tcaccaacct	cctgatgctg	360
aaggggaaaa	accaggcctt	catcgagatg	aacacggagg	aggctgccaa	caccatggtg	420
aactactaca	cctcggtgac	ccctgtgctg	cgcgccagc	ccatctacat	ccagttctcc	480
aaccacaagg	agctgaagac	cgacagctct	cccaaccagg	cgcgggccca	ggcgccctg	540
caggcggtga	actcggtcca	gtcggggaac	ctggccttgg	ctgcctcggc	ggcgccctg	600
gacgcaggga	tggcgatggc	cgggcagagc	cccgtgctca	ggatcatcgt	ggagaacctc	660
ttctaccctg	tgaccctgga	tgtgctgcac	cagattttct	ccaagttcgg	cacagtgttg	720
aagatcatca	ccttcaccaa	gaacaaccag	ttccaggccc	tgctgcagta	tgcggaaccc	780
gtgagcgccc	agcacgcaa	gctgtcgctg	gacgggcaga	acatctacaa	cgcctgctgc	840
acgctgcgca	tcgacttttc	caagctcacc	agcctcaacg	tcaagtacaa	caatgacaag	900
agccgtgact	acacacgccc	agacctgcct	tccggggaca	gccagccctc	gctggaccag	960
accatggccg	cggccttcgg	tgcacctggt	ataatctcag	cctctccgta	tgcaggagct	1020
ggtttcctc	ccacctttgc	cattcctcaa	gctgcaggcc	tttccgttcc	gaacgtccac	1080
ggcgccctg	ccccctggc	catcccctcg	gcggcgccg	cagctgcggc	ggcaggctcg	1140
atcgccatcc	cgggcctggc	gggggcagga	aattctgtat	tgctggtcag	caacctcaac	1200
ccagagagag	tcacacccca	aagcctcttt	attcttttcg	gcgtctacgg	tgacgtgcag	1260
cgctgaaga	tcctgttcaa	taagaaggag	aacgccctag	tgcagatggc	ggacggcaac	1320
caggcccagc	tggccatgag	ccacctgaac	gggcacaagc	tgacgggaa	gcccattccg	1380
atcacgctct	cgaagcacca	gaacgtgcag	ctgcccgcg	agggccagga	ggaccagggc	1440
ctgaccaagg	actacggcaa	ctcaccctg	caccgcttca	agaagccggg	ctccaagaac	1500
ttccagaaca	tattcccgc	ctcggccacg	ctgcacctct	ccaacatccc	gccctcagtc	1560
tccgaggagg	atctcaaggt	cctgttttcc	agcaatggg	gcgtcgtcaa	aggattcaag	1620
ttcttcaga	aggaccgcaa	gatggcactg	atccagatgg	gctccgtgga	ggaggcggtc	1680
caggccctca	ttgacctgca	caaccacgac	ctcggggaga	accaccacct	gcgggtctcc	1740
ttctccaagt	ccaccatcta	ggggcacagg	ccccacggc	cgggccccct	ggcgacaact	1800
tccatcattc	cagagaaaag	ccactttaaa	aacagctgaa	gtgaccttag	cagaccagag	1860
atattatatt	tttaaagaga	aatcagttta	cctgttttta	aaaaaattaa	atctagtcca	1920
ccttgctcac	cctgcggtga	caggacagc	tcaggctctt	ggtgactgtg	gcagcgggag	1980
ttcccggccc	tccacacccg	gggacagacc	ctcggggcca	tgcttggtg	gggcctgtgt	2040
cgggcgtggg	gcctgcaggt	gggcgccccg	accacgactt	ggcttccttg	tgcttaaaa	2100
aacctgcctt	cctgcagcca	cacaccaccc	cggggtgtcc	tggggacca	aggggtgggg	2160
gggtcacacc	agagagaggc	agggggcctg	gccggctcct	gcaggatcat	gcagctgggg	2220
cgcgcgggcc	gcggctgcga	cacccaacc	ccagccctct	aatcaagtca	cgtgattctc	2280
ccttcacccc	gccccagg	ccttccttc	tgccccagg	cgggctccc	gctgctccag	2340

ctgcggagct ggtcgacata atctctgtat tatatacttt gcagttgcag acgtctgtgc 2400
 ctagcaatat ttccagttga ccaaatattc taatcttttt tcatttatat gcaaaagaaa 2460
 tagttttaag taacttttta tagcaagatg atacaatggg atgagtgtaa tctaaacttc 2520
 cttgtgggtat taccttgtat gctgttactt ttattttatt ccttgaatt aagtcacagg 2580
 caggaccag tttccagaga gcaggcgggg ccgcccagtg ggtcaggcac agggagcccc 2640
 ggtcctatct tagagcccct gagcttcagg gaaggggcgg gcgtgtcgcc gcctctggca 2700
 tcgcctccgg ttgccttaca ccacgccttc acctgcagtc gcctagaaaa cttgctctca 2760
 aacttcaggg ttttttcttc cttcaaattt tggaccaaag tctcatttct gtgttttgcc 2820
 tgcctctgat gctgggaccc ggaaggcggg cgctcctcct gtcttctctg tgctctttct 2880
 accgccccg cgtcctgtcc cgggggctct ctaggatcc ctttccgta aaagcgtgta 2940
 acaaggggtg aaatatattt aattttttat acctgttggt agaccgagg ggcggcggcg 3000
 cggtttttta tggtgacaca aatgtatatt ttgctaacag caattccagg ctcagtattg 3060
 tgaccgcgga gccacagggg accccacgca cattccgttg ccttaccga tggcttgtga 3120
 cgcgagaga accgattaaa accgtttgag aaactcctcc cttgtctagc cctgtgttcg 3180
 ctgtggacgc tgtagaggca ggttggccag tctgtacctg gacttcgaat aaatcttctg 3240
 tatcctcgct ccgttccgcc ttaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 3321

<210> 32

<211> 1209

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

gaattcctga cttccttttc ggaggaagat ccttgagcag ccgacgttgg gacaaaggat 60
 ttggagaaac ccagggctaa agtcacgttt ttctccttt aagacttacc tcaacacttc 120
 actccatggc agtccccgag acccgcccta accacactat ttatatcaac aacctcaatg 180
 agaagatcaa gaaggatgag ctaaaaaagt ccctgtacgc catcttctcc cagtttggcc 240
 agatcctgga tatcctggta tcacggagcc tgaagatgag gggccaggcc tttgtcatct 300
 tcaaggaggt cagcagcgcc accaacgccc tgcgtccat gcagggtttc cttttctatg 360
 acaaacctat gcgtatccag tatgccaaga ccgactcaga tatcattgcc aagatgaaag 420
 gcaccttcgt ggagcgggac cgcaagcggg agaagaggaa gcccagagc caggagaccc 480
 cggccaccaa gaaggctgtg caaggcgggg gagccacccc cgtggtgggg gctgtccagg 540
 ggctgtccc gggcatgccg ccgatgactc aggcgccccg cattatgcac cacatgccgg 600
 gccagccgcc ctacatgccg ccccttggtg tgatccccc gccaggcctt gcacctggcc 660
 agatcccacc aggggccatg ccccgccagc agcttatgcc aggacagatg cccctgccc 720

```

agcctctttc tgagaatcca ccgaatcaca tcttgttcct caccaacctg ccagaggaga 780
ccaacgagct catgctgtcc atgcttttca atcagttccc tggcttcaag gaggtccgtc 840
tggtaccgag gcggcatgac atcgccctcg tggagtttga caatgaggta caggcagggg 900
cagctcgcga tgccctgcag ggctttaaga tcacgcagaa caacgccatg aagatctcct 960
ttgccaagaa gtagcacctt ttccccccat gcctgcccct tcccctgttc tggggccacc 1020
cctttccccc ttggctcagc cccctgaagg taagtccccc cttggggggc ttcttgagc 1080
cgtgtgtgag tgagtggtcg ccacacagca ttgtaccag agtctgtccc cagacattgc 1140
acctggcgct gttaggccgg aattaaagtg gctttttgag gtttggtttt tcacaaaaaa 1200
aaggaattc 1209

```

<210> 33

<211> 1432

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

```

gctgttcggc ctgcgtcgct ccgggagctg ccgacggacg gagcgcccc gcccccggcc 60
ggccgcccgc ccgcccgcgc catgcccttc tccaacagcc acaacgcact gaagctgcgc 120
ttcccgcccg aggacgagtt ccccgacctg agcgcccaca acaaccacat ggccaagggtg 180
ctgacccccg agctgtacgc ggagctgcgc gccaaagaca cgccgagcgg cttcacgctg 240
gacgacgtca tccagacagg cgtggacaac ccggggccacc cgtacatcat gaccgtgggc 300
tgcgtagcgg gcgacgagga gtcctacgaa gtgttcaagg atctcttga ccccatcatc 360
gaggaccggc acggcggcta caagcccagc gatgagcaca agaccgacct caaccccgac 420
aacctgcagg gcggcgacga cctggacccc aactacgtgc tgagctcgcg ggtgcgcacg 480
ggccgcagca tccgtggctt ctgcctcccc ccgactgca gccgcgggga gcgccgcgcc 540
atcgagaagc tcgcggtgga agccctgtcc agcctggacg gcgacctggc gggccgatac 600
tacgcgctca agagcatgac ggaggcggag cagcagcagc tcatcgacga ccacttcctc 660
ttcgacaagc ccgtgtcgcc cctgtgtctg gcctcgggca tggcccgcga ctggcccgcg 720
gcccgcggta tctggcacia tgacaataag accttcctgg tgtgggtcaa cgaggaggac 780
cacctgcggg tcatttccat gcagaagggg ggcaacatga aggaggtgtt caccgccttc 840
tgcaccggcc tcaccagat tgaaactctc ttcaagtcta aggactatga gttcatgtgg 900
aacctcacc tgggtacat cctcacctgc ccatccaacc tgggcaccgg gctgcgggca 960
ggtgtgcata tcaagctgcc caacctgggc aagcatgaga agttctcga ggtgcttaag 1020
cggctgcgac ttcagaagcg aggcacaggc ggtgtggaca cggctgcggg gggcggggtc 1080
ttcgacgtct ccaacgctga ccgcctgggc ttctcagagg tggagctggg gcagatgggtg 1140
gtggacggag tgaagctgct catcgagatg gagcagcggc tggagcaggg ccaggccatc 1200

```

gacgacctca tgcctgcccc gaaatgaagc ccggtccaca cccgacacca gccctgctgc 1260
 ttcctaactt attgcctggg cagtgtccac catgcacccc tgatgttcgc cgtctggcga 1320
 gcccttagcc ttgctgtaga gacttccgtc acccttggtg gagtttattt ttttgatggc 1380
 taagatactg ctgatgctga aataaactag ggttttggtc tgcctgcgtc tg 1432

<210> 34

<211> 3309

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

gcggcgcgcc cgagcctagt cccacgccc cggcgcgccc gggctccctg ctgatcccag 60
 aacaatcaac catgacgacc gaactctggat cagactcggg atccaagccg gaccaggagg 120
 ccgagcccca ggaggcggcg ggggcgagg ggcggcgggg gccgtgccgg agccgcccga 180
 ggaggagcag cagcaggccc tggagcagtt cggcgccgct gcagcgaca gcaccccggt 240
 gcgagggagg tctactgaca ggaacaggag tttgctgcca gggctgcaaa acagctcgaa 300
 tatcagcaat tagaagacga taaactttct cagaaatcat ctagcagtaa actctctcgg 360
 tctccattaa agattgtcaa aaagcctaaa agcatgcagt gcaaagtgat acttctcgat 420
 ggatcagaat atacctgtga tgtagagaaa cgctccagag gacaagtgct gtttgataaa 480
 gtgtgtgaac acttgaactt gctagagaaa gactactttg ggcttacgta tcgagatgct 540
 gaaaaccaga agaattgggt ggaccctgct aaggaaataa aaaaacagggt tcgaagtggg 600
 gcttggcact tttcatattaa tgtgaaattt tatccaccag accctgccc actatctgaa 660
 gatatacaca ggtactacct ctgcttgcat ttgcgagatg acatcgtgtc cggaaggctg 720
 ccctgtcctt ttgttaccct ggccttgctg ggctcctaca ctgtccagtc agagctcggg 780
 gactatgacc cagatgaatg tgggagcgtg tacattagtg agttccgctt tgcaccaaac 840
 cacactaaag aactggaaga caaagtgatc gagctgcaca agagccacag aggaatgacg 900
 ccagcagaag cagagatgca tttcttgga aatgccaaaa aattatcaat gtatggggta 960
 gatttacatc atgctaagga ctcagaaggg gtagaaatta tgtaggagt ttgtgcaagt 1020
 ggtctgttga tatatcgca ccggctgcga ataaacagat ttgcctggcc caagggttcta 1080
 aagatttcat acaaacggaa caacttttac attaatgatc ggccgggaga gtttgaacaa 1140
 tttgaaagca ccattgggtt taagctgcca aaccatcgag ctgccaagcg tttatggaaa 1200
 gtatgtgttg agcatcatal atttttcaga ctactgttac cagaagcacc tcccaagaaa 1260
 ttcctaacct tgggttccaa gtttcgttat agtggcagga cacaagcgca aacgagaaga 1320
 gccagtgcgt tgatagatcg ccagcacct tactttgaac gctcatccag caaacgttat 1380
 accatgtctc gcagcttgga tggagcatca gtgaatgaaa accatgaaat atacatgaag 1440
 gattctatgt ctgctgcaga ggttggtact ggccagtacg ccacaacaaa aggcattctc 1500

cagaccaact tgatcaccac tgtgactccg gagaagaagg ctgaggagga gcgggacgag 1560
 gaagaggaca aacggaggaa gggggaagaa gtcacgcca tctcggccat ccagcacgag 1620
 ggaaagactg acagtgagcg cacggacacc gcagccgacg gggagaccac tgccactgag 1680
 gagctagaaa aaactcaaga tgacctgatg aaacatcaaa ccaacattag cgagctgaaa 1740
 agaaccttct tagaaacctc aacagacact gccgtaacga atgaatggga gaagaggctt 1800
 tccacctccc ccgtgcgact ggccgccagg caggaggatg ccccatgat cgaaccactt 1860
 gtccctgaag agaaaatgga aaccaagacg gagtccagt gatagagacg gaaccaccg 1920
 tgcaccacct gccgcttagc actgagaagg tgggtgcagga gaccgtgttg gtggaggagc 1980
 ggcgtgtggt gcacgcgagt ggggatgctt cttactcggc gggagacagc ggggatgctg 2040
 cagcacagcc cgcatcaca ggcattaaag ggaaagaggg ctctgcttga cggagggggc 2100
 taaagaggaa ggaggggagg aggtcgctaa agctgtcctg gaacaggaag agacagccgc 2160
 tgcttcccgt gagcgacaag aggagcagag tgcagccatc cacatttcag aaactttgga 2220
 aaaaaaacct ctttttagt cctcaacggt gaagacggaa accatcagtt ttggcagtgt 2280
 ttcaccggga ggagtaaagc tagaaatttc cacaagaagt gccagtagtt cacaccgaaa 2340
 ccaaaacctat cacatatgaa tcatcacagg tcgatccagg cacagatctg gagccaggcg 2400
 tgctgatgag tgcacagacg atcacatctg aaaccaccag taccaccacc actaccaca 2460
 tcacaaaac tgtgaaaggg ggcatttcag agacaagaat tgagaagcga atagtcatca 2520
 cgggggatgc agacattgac catgaccagg cgctggctca ggcaattaaa gaggccaaag 2580
 agcagcacc tgacatgtca gtgaccaaag tagtggtcca taaagagaca gagatcacac 2640
 cagaagatgg agaggattga ccagaggaat aacttagctt gcacatgaat gcagtcatgc 2700
 aaaccgttag gaaaaccaga gcctatatgg agttccctct tctaaccaca ctgtacttgt 2760
 atctgtccgt ggaaaatttc agtccagaag aattgacctt gaccattaat aaagacactg 2820
 gcagagagat cttcccataa taaagcaatc tgattcagca tctaataacc gataatgcat 2880
 gaagcaacga taaaattaca aaagagcagc atttttaatt ttcacaaaat gtctcagttt 2940
 tcagctatac ctgctcgttc ataaccaaca atataaaccg tggctctcatg taacacataa 3000
 acaattcatg cttttcatag tttattatta ttaaagtcta aacaaaattg caatttctta 3060
 ggtaacctta tatttacaat aatgaagat taccctcaa tgctagaagc tgtctaggtc 3120
 cgtccggtgt gtcagatttc ctcagattag atgtgccaat aaccaagttt attcagtaaa 3180
 caacttgtag ttgtttcatc tggtttatta ctctaccca taaacagtaa tgactctctg 3240
 accctctgga aatatgtaat gcttccaatc ttgctttgtg tatctcattt aatttgttcc 3300
 ggtaagga 3309

<210> 35

<211> 1195

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35
 ggcacgaggc gccagtcgcc taacctgag gctgccgcgc ggcggctact gcgccggggt 60
 agtgggcccc agtggtgcgc tctctggccg ttccttacac tttgcttcag gctccagtgc 120
 aggggcgtag tgggatatgg ccaactcggg ctgcaaggac gtcacgggtc cagatgagga 180
 gagttttctg tactttgcct acggcagcaa cctgctgaca gagaggatcc acctccgaaa 240
 cccctcggcg gcgttcttct gtgtggcccc cctgcaggat tttagcttg actttggcaa 300
 ttccaaggc aaaacaagtc aaacttggca tggagggata gccaccattt ttcagagtcc 360
 tggcgatgaa gtgtggggag tagtatggaa aatgaacaaa agcaatttaa atttcttgga 420
 tgagcaagaa ggggttaaaa gtggaatgta tgttgtaata gaagttaaag ttgcaactca 480
 agaaggaaaa gaaataacct gtcgaagtta tctgatgaca aattacgaaa gtgctcccc 540
 atccccacag tataaaaaga ttatttgcct gggtgcaaaa gaaaatggtt tgccgctgga 600
 gtatcaagag aagttaaaag caatagaacc aaatgactat acaggaaagg tctcagaaga 660
 aattgaagac atcatcaaaa agggggaaac acaaactctt tagaacataa cagaatatat 720
 ctaagggtat tctatgtgct aatataaaat atttttaaca ctgagaaca gggatctggg 780
 ggatctccac gtttgatccg ttttcagcag tgctctgaag gagtatctta cttgggtgat 840
 tccttgtttt tagactataa aaagaaactg ggataggagt tagacaattt aaaaggggtg 900
 tatgagggcc tgaaatatgt gacaaatgaa tgtgagtacc cttctgtga aactgaaag 960
 ctatttctct gaattgatct taagtgtctc cttgctctgg taaaagatag atttgtagct 1020
 cacttgatga tgggtgctgt gaattgtctc gctctgtctg agatttttaa aaatcagctt 1080
 aatgagagta atctgcagac aattgataat aacattttga aaattggaaa gatggtatac 1140
 tgtttttaga ggaataaacg tatttgtggt ttaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1195

<210> 36

<211> 2035

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36
 gaattccggg ctccggggat gaggtcgcgc ccggcgggtc ccgcgctggt gctgctgctg 60
 ctcttcctcg gagcggccga gtcggtgcgt cgggcccgag ctccgcgcgc ctacacccca 120
 gactggccga gcctggattc tcggccgctg ccggcctggt tcgacgaagc caagttcggg 180
 gtgttcattc actggggcgt gttctcgggt ccgcctggg gcagcgagt gttctggtgg 240
 cactggcagg gcgaggggag gccgcagtag cagcgcttca tgcgcgacaa ctaccgccc 300
 ggcttcagct acgccgactt cggaccgcag ttcactgcgc gcttcttcca cccggaggag 360
 tgggccgacc tcttccaggc cgcgggcgac aagtatgtag ttttgacgac aaagcatcac 420

gaaggcttca caaactggcc gagtcctgtg tcttgggaact ggaactccaa agacgtgggg 480
 cctcatcggg atttggttgg tgaattggga acagctctcc ggaagaggaa catccgctat 540
 ggactatacc actcactctt agagtgggtc catccactct atctacttga taagaaaaat 600
 ggcttcaaaa cacagcattt tgtcagtga aaaacaatgc cagagctgta cgaccttgtt 660
 aacagctata aacctgatct gatctgggtc gatggggagt gggaatgtcc tgatacttac 720
 tggaactcca caaatcttct ttcattggctc tacaatgaca gccctgtcaa ggatgagggtg 780
 gtagtaaatg accgatgggg tcagaactct tcctgtcacc atggaggata ctataactgt 840
 gaagataaat tcaagccaca gagcttgcca gatcacaagt gggagatgtg caccagcatt 900
 gacaagtttt cctgggggcta tcgtcgtgac atggcattgt ctgatgttac agaagaatct 960
 gaaatcattt cggaactgggt tcagacagta agtttgggag gcaactatct tctgaacatt 1020
 ggaccaacta aagatggact gattgttccc atcttccaag aaaggcttct tgctgttggg 1080
 aaatggctga gcatcaatgg ggaggctatc tatgcctcca aaccatggcg ggtgcaatgg 1140
 gaaaagaaca caacatctgt atggtatacc tcaaagggat cggctgttta tgccattttt 1200
 ctgcactggc cagaaaatgg agtcttaaac cttgaatccc ccataactac ctcaactaca 1260
 aagataacaa tgctgggaat tcaaggagat ctgaagtggg ccacagatcc agataaagggt 1320
 ctcttcatct ctctacccca gttgccaccc tctgctgtcc ccgcagagtt tgcttggaact 1380
 ataaagctga caggagtga gtaatcattt gagtgcaaga agaaagaggc gctgctcact 1440
 gttttcctgc ttcagttttt ctcttatagt accatcacta taatcaacga acttctcttc 1500
 tccaccacga gatggctttt ccaacacatt ttaattaaag gaactgagta cattaccctg 1560
 atgtctaaat ggaccacaga tctgagatcc attgtgatta tatctgtatc aggtcagcag 1620
 aagaaggaac tgagcagttg aactctgagt tcatcaattc taatatttgg aaattatcta 1680
 caatggaatc ttccctctgt tctctgataa cctacttgct tactcaatgc ctttaagcca 1740
 agtcaccctg ttgcctatgg gaggagggtg aaggatttgg caagctcaac cacatgctat 1800
 ttagttagca tcagtgtga ccaacagtct ttctgcaaag ggcaggagag ctttggggga 1860
 aaggaaaagg cttaccaggc tgctatgggtc aactcttcag aaattttcag agcaatctaa 1920
 aagcgccaaa attcgctatg ttacagtga tactattaag aaaatgaatg tgattctgct 1980
 ctgtcttttt aagtatgatc aaataaaaaa tttgtacatc acaatcattt ctacc 2035

<210> 37

<211> 2133

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

cgggagagcg cgctctgcct gccgcctgcc tgcctgccac tgagggttcc cagcaccatg 60
 agggcctgga tcttctttct cctttgcctg gccgggaggg ccttggcagc ccctcagcaa 120

gaagccctgc	ctgatgagac	agaggtggtg	gaagaaactg	tggcagaggt	gactgaggta	180
tctgtgggag	ctaactctgt	ccaggtggaa	gtaggagaat	ttgatgatgg	tgcagaggaa	240
accgaagagg	aggtggtggc	ggaaaaatccc	tgccagaacc	accactgcaa	acacggcaag	300
gtgtgcgagc	tggatgagaa	caacaccccc	atgtgctgt	gccaggaccc	caccagctgc	360
ccagccccca	ttggcgagtt	tgagaagggtg	tgagcaatg	acaacaagac	cttcgactct	420
tcctgccact	tctttgccac	aaagtgcacc	ctggagggca	ccaagaagg	ccacaagctc	480
cacctggact	acatcgggcc	ttgcaaatac	atccccctt	gcctggactc	tgagctgacc	540
gaattccccc	tgcgcatgcy	ggactggctc	aagaacgtcc	tggtcaccct	gtatgagagg	600
gatgaggaca	acaaccttct	gactgagaag	cagaagctgc	gggtgaagaa	gatccatgag	660
aatgagaagc	gcctggaggc	aggagaccac	cccgtggagc	tgctggccc	ggacttcgag	720
aagaactata	acatgtacat	cttcctgtga	cactggcagt	tcggccagct	ggaccagcac	780
cccattgacg	ggtacctctc	ccacaccgag	ctggctccac	tgctgtctcc	cctcatcccc	840
atggagcatt	gcaccacccg	ctttttcgag	acctgtgacc	tggacaatga	caagtacatc	900
gccctggatg	agtgggccgg	ctgcttcggc	atcaagcaga	aggatatcga	caaggatctt	960
gtgatctaaa	tccactcctt	ccacagtacc	ggattctctc	tttaaccctc	cccttcgtgt	1020
ttcccccaat	gtttaaaatg	tttggatggt	ttgttgttct	gcctggagac	aagggtgctaa	1080
catagattta	agtgaataca	ttaacggtgc	taaaaatgaa	aattctaacc	caagacatga	1140
cattcttagc	tgtaacttaa	ctattaaggc	cttttcacac	cgcatataata	gtcccatttt	1200
tctcttgcca	ttttagctt	tgcccattgt	cttattggca	catgggtgga	cacggatctg	1260
ctgggctctg	ccttaaacac	acattgcagc	ttcaactttt	ctcttttagtg	ttctgtttga	1320
aactaatact	taccgagtca	gactttgtgt	tcatttcatt	tcagggtctt	ggctgcctgt	1380
gggcttcccc	aggtggcctg	gaggtgggca	aagggaagta	acagacacac	gatgttgtca	1440
aggatggttt	tgggactaga	ggctcagtgg	tgggagagat	ccctgcagaa	tccaccaacc	1500
agaacgtggt	ttgcctgagg	ctgtaactga	gagaaagatt	ctggggctgt	cttatgaaaa	1560
tatagacatt	ctcacataag	cccagttcat	caccatttcc	tcctttacct	ttcagtgcag	1620
tttcttttca	cattaggctg	ttggttcaaa	cttttgggag	cacggactgt	cagttctctg	1680
ggaagtggtc	agcgcatact	gcagggttcc	tcctcctctg	tcctttggag	aaccagggct	1740
cttctcaggg	gctctagggg	ctgccaggct	gtttcagcca	ggaaggccaa	aatcaagagt	1800
gagatgtaga	aagttgtaaa	atagaaaaag	tggagtgggt	gaatcggttg	ttctttcctc	1860
acatttggtg	gattgtcata	aggttttttag	catgttcctc	cttttcttca	ccctccccct	1920
tgttcttcta	ttaatcaaga	gaaacttcaa	agttaatggg	atggtcggat	ctcacaggct	1980
gagaactcgt	tcacctcaa	gcatttcatg	aaaaagctgc	ttcttattaa	tcatacaaac	2040
tctcaccatg	atgtgaagag	tttcacaaat	ctttcaaaat	aaaaagtaat	gacttagaaa	2100
ctgaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaa			2133

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

agggaggaag ggaaaacaga

20

<210> 39

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

ttaaggctca acacgaggct

20

<210> 40

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

cttgagctgt gaggtcatcg

20

<210> 41

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

tatagctcgg caccttcacc

20

<210> 42

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

ctgcctgcca ctgagggttc c

21

<210> 43

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

tccaggcaga acaacaaacc atcc

24

<210> 44

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

accaccacca ctaccacat

20

<210> 45

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

tggttttcct aacggtttgc

20

<210> 46

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

tgttggcgta caggtctttg c

21

<210> 47

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

gctacgagct gcctgacgg

19

<210> 48

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

cacattaggc tgttggttca aact

24

<210> 49

<211> 19

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 49

caggatgcgc tgaccactt

19

<210> 50

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 50

tcctcacgcc ctgctatca

19

<210> 51

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

ttcaggatgt ccaggcatat gt

22

<210> 52

<211> 20

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 52

tgtcctcatc tggaacaagg

20

<210> 53

<211> 20

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 53

ggcaggagtt ctgtcctttg

20

<210> 54

<211> 20

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 54

tttacctcca gaggcacgac

20

<210> 55

<211> 19

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 55

cacgatgtca gcaaacagg

19

<210> 56

<211> 20

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 56

caggaaggct atggctttgg

20

<210> 57

<211> 21

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 57

ccgtttcaca cctgacacat g

21

<210> 58

<211> 22

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 58

gctggaccgg aagtaggttt ct

22

<210> 59

<211> 17

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 59

gccgctaccg gaaatgc

17

<210> 60

<211> 20

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 60

gaccagtgct atccaacaga

20

<210> 61

<211> 20

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 61

gtgtgcgcgt aaagcttcac

20

<210> 62

<211> 22

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 62

cagtaacaac caatgtgtgc ag

22

<210> 63

<211> 20

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 63

tgccaaaacg acttttgaac

20

<210> 64

<211> 20

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 64

gttggaccct gctaaggaaa

20

<210> 65

<211> 20

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 65

cagatagttg ggcagggctct

20

<210> 66

<211> 22

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 66

cactggcaaa acaatgcaga ct

22

<210> 67

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

cgaccttgac catctttgga tt

22